

Année 1963

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

Lucien-Georges MARIE

né le 29 juin 1924 à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

**SEPTICÉMIE AVEC MÉNINGITE
A SERRATIA MARCESCENS**

Président : Monsieur P. MOLLARET, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Faculté de Médecine de Paris

Année 1963

THÈSE

N°

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

par

Lucien-Georges MARIE

né le 29 juin 1924 à Caen (Calvados)

Présentée et soutenue publiquement le

**SEPTICÉMIE AVEC MÉNINGITE
A SERRATIA MARCESCENS**

Président : Monsieur P. MOLLARET, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.),
BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.),
FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.),
HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE
(G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.),
MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.),
MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR
VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.),
QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),
TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Léon BINET,
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR : Gaston CORDIER

2me ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.)
	(SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)

mm.

Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétr.	LEPAGE (F.)
	(DOGNON (A.)
Physique médicale	(DJOURNO (A.)
	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

mm.

Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Cochin	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	CORDIER (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
(Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales (Broussais	LENEGRE (J.)

mm.

Cliniques médicales (Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
(Cochin)	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
(Lariboisière)	SEZE (S. de)
(Pitié)	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climato- logie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul- ture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

mm.

Médecine (BOUR (H.)
 (LHERMITTE (F.)
 (PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

mm.

Anatomie (CABROL (C.)
 (COUINAUD (C.)
 (GILLOT (C.)
 (OLIVIER (G.)
 (Pr. s. ch.
 (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 (Pr. s. ch.
 (ABELANET (R.)
 (CHOMETTE (G.)
 Anatomie pathologique..... (GOUYGOU (Ch.), M. conf.
 (NEZELOFF (Ch.)
 (ORCEL (L.)
 (PAILLAS (J.)
 (KERN (E.)
 Anesthésiologie..... (VOURC'H (G.)
 (BARBIER (P.), Pr.s.ch.
 (CHRISTOL (D.)
 Bactériologie (LE MINOR (L.)
 (TOURNIER (P.)
 (BAULIEU (Et.),
 (M. Conf.
 (BOURILLON (R.)
 (CARTIER (P.)
 Biochimie médicale (DREYFUS (J.-Cl.)
 (GONNARD (P.)
 (KRUH (J.)
 (JEROME (H.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports..... PLAS (F.)
 (BOIRON (M.)
 (DENOIX (P.)
 Carcinologie..... (MATHE (G.)
 (SELIGMANN (M.)

mm.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.)
Electro-radiologie	(DUPERRAT (B.)
	LEDOUX-LEBARO (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(DAUSSET (J.)
	(DUHAMEL (G.)
	(COUJARD (R.), Pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M.)
	(RACADOT (J.)
	(BESANÇON (F.)
Hydrologie	(CORNET (A.)
	(BOYER (J.), Pr.s.ch.
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(SAPIN-JALOUSTRE (H.)
	(BASTIN (R.), Pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(DUPONT (V.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine légale	(GUENIOT (M.)
	(HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
	(GRANJON (A.)
	(HERVET (E.)
	(LE LORIER (G.)
	(LEVY (J.)
	(MORIN (P.)
Obstétrique	(MUSSET (R.)
	(ROBEY (M.)
	(SENEZE (J.)
	(SUREAU (C.)
	(THOYER-ROZAT (J.)
	(BREGEAT (P.)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A.)
	(SARAUX (H.)
	(JUDET (R.)
	(MEARY (R.)
Orthopédie	(POSTEL (M.)
	(RAMADIER (J.)
	(DEBAIN (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(PIALOUX (P.)

mm.

Parasitologie.....	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.-P.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Pathologie chirurgicale.....	(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de) (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHEIDER (J.) (BENHAMOU (J.-P.) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L.) (LOEPER (J.), Pr.s.ch. (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHEL (G.) (AUSSANNAIRE (M.) (BOUVIER (J.) (BOUVRAIN (Y.) (BRICAIRE (H.) (BRISSAUD (H.) (BROCARD (H.)
Pathologie médicale	(BUGE (A.) (CATINAT (J.) (CHRETIEN (J.) (COBLENTZ (B.) (CONTAMIN (F.) (COURRY (C.)

mm.

	(ETIENNE (J.-P.)
	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
Pathologie médicale.....	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHE (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(LEVEQUE (B.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
	(MANDE (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J.)
	(LECHAT (P.)
	(BARRES (G.)
	(DEJOURS (P.), Pr.s.ch.
	(DURAND (J.)
Physiologie.....	(GIRARD, M. conf.
	(HUGELIN (A.)
	(SCHERRER (J.)
	(CHANTEUR (J.)
	(GOUGEROT (L.), M. conf.
	(Pr. s. ch.
Physique médicale.....	(GREMY (F.), M. conf.
	(MILHAUD (G.)
	(PELLERIN (P.)
	(ROUCAYROL (J.-Cl.)
	(TUBIANA (M.), M. conf.
	(KREIS (B.)
Pneumo-phtisiologie.....	(MEYER (A.)
	(RENAULT (P.)
Psychiatrie.....	(PICHOT (P.)
	(DENIKER (P.)
Psychiatrie infantile.....	(DUCHE (D.)
	(FLAVIGNY (H.)

MM.

Rhumatologie.....	DELBARRE (F.), Pr.s.ch. (CERNEA (P.)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A.) M.c.agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) (MARCHE (J.) (AUVERT (J.)
Urologie.....	(MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie.....	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale.....	VERNE (J.-M.) (PERRAULT (M.)
Clinique médicale.....	(RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale.....	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture.....	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique.....	BARUK (H.)
Clinique urologique.....	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE
ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Secrétaire principal..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs (Mlles DUMAITRE (P.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaires (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,

Avec ma tendre affection.

A ma famille,

,

A Monsieur Henri HUBERT,

A Monsieur Pierre COURTIN,

A mes amis,

En témoignage de mon profond attachement.

A Monsieur le Professeur P. MOLLARET,

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses,
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard.

Il nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur M. GOULON,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Il nous a permis d'effectuer ce travail dans son service et nous a aimablement et fructueusement aidé dans son accomplissement.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A mon ami le Docteur M. RAPIN,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,

qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a si efficacement
guidé et conseillé au cours de sa
préparation.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance pour son aide
amicale.

INTRODUCTION

Serratia marcescens, qui a été retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang du malade qui fait l'objet de ce travail, était très peu connue des cliniciens jusqu'à ces derniers temps ; son extraordinaire pigmentation rouge lui avait pourtant valu d'être à l'origine d'un certain nombre de manifestations populaires.

On rapporte qu'au siège de Tyr, un « pain sanglant » avait semé l'émoi dans les armées d'Alexandre le Grand.

En 1819, trois ans et demi avant la naissance de Pasteur, au petit village de Legnaro, près de Padoue, on découvrit, dans l'armoire d'un certain Antonio PITTARELLO, de la farine « tachée de sang »... L'émotion fut vive. De véritables émeutes obligèrent les autorités à nommer une commission.

Grand fut alors le mérite d'un jeune pharmacien, Bartoloméo BIZIO, d'essayer de montrer que le prodige pouvait être dû à la présence d'un organisme vivant, une petite « algue », analogue à celle qui fait les neiges rouges, pensait-il. Il s'en expliquera dans une lettre au Révérend Père Angello BELLANI, un des érudits de l'Italie de cette époque.

Quatre ans plus tard, BIZIO publia un mémoire sur le phénomène des farines rouges.

On retrouve enfin, en 1844, une mention de BIZIO dans le compte rendu d'une séance de l'Académie des Sciences à Paris.

Vicenzo SETTE, qui faisait, lui aussi, partie de la commission chargée d'enquêter sur le phénomène des farines rouges, réussit — comme y était déjà parvenu BIZIO — à faire pousser, en 1820, cet organisme coloré sur un milieu solide.

Le nom de *Serratia marcescens* fut alors donné à cet organisme par BIZIO, en hommage à Serrafino SERRATI, physicien italien qui avait, le premier, d'après BIZIO, réussi à utiliser la vapeur pour la propulsion des bateaux.

On va ensuite relever, de temps en temps, des observations de « pain qui saigne », de nourritures sanglantes, etc... L'ignorance et la superstition, si elles ne déterminent pas de réactions aussi passionnées que celles qui survinrent dans la région de Padoue, vont plus simplement conduire un certain nombre d'innocents au supplice. Il s'avère que *Serratia marcescens* a été plus meurtrière du fait des superstitions populaires que de son pouvoir pathogène.

En 1844, dans une garnison française, on signale un cas de pain sanglant.

En 1848, EHRENBURG observe des taches rouges sur des pommes de terre cuites et incrimine de « petits organismes animaux ».

En 1852, MONTAGUE retrouve ces taches rouges sur des restes de poulet. Comme BIZIO, qu'il a lu, il pense qu'il s'agit d'algues et il entame une controverse avec EHRENBURG.

Des hosties « sanglantes » dans une église napolitaine, en 1910 et en 1911, menacent à nouveau d'enflammer les esprits. Elles vont clore toutefois la suite d'histoires extraordinaires qui caractérisent les observations de l'époque prépastorienne et qui expliquent très certainement les dénominations qu'on a pu donner à *Serratia marcescens*, de *Bacillus prodigiosus*, de *Chromobacterium prodigiosum*, etc...

On note ensuite une longue période où *Serratia marcescens*, considérée comme un saprophyte pur, est très utilisée pour les travaux de laboratoire, ce qui, associé au fait qu'on rencontre des difficultés de classification, lui permet d'occuper une certaine place dans la littérature.

Depuis une dizaine d'années, le nombre des publications consacrées aux affections à *Serratia marcescens* augmente sans cesse. Plusieurs hypothèses semblent possibles pour expliquer ce phénomène :

1) Peut-être les affections à *Serratia* ont-elles été trop souvent méconnues.

2) Peut-être faut-il voir là, avec un certain nombre d'auteurs une augmentation du pouvoir pathogène lié à l'emploi abusif des antibiotiques ?

3) Peut-être enfin cela tient-il au fait que les techniques d'identification se précisant, le nombre des cas rapportés à leur véritable étiologie augmente.

Telle est donc, le plus simplement possible esquissée, l'histoire naturelle de ce germe que nous avons eu l'occasion d'étudier à propos d'une observation de méningite associée à une bactériémie, traitée dans le Service du Docteur M. GOULON, à l'Hôpital Raymond-Poincaré, à Garches.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION

Le 18 mars 1963, P. Raymond, 38 ans, marié, père de deux enfants, est hospitalisé dans le Service du Docteur GOULON à l'Hôpital Raymond-Poincaré, à Garches, pour un tableau clinique de méningite aiguë.



En 1936, à l'âge de 11 ans, le malade avait subi une amputation de l'avant-bras gauche, consécutive à un accident de moisson.

En 1955, le malade, qui travaille dans une entreprise de maçonnerie, présente un ulcère gastrique qui est traité médicalement. On note aussi, à cette époque, un certain degré d'éthylisme.

En 1958, des douleurs lombaires, d'apparition progressive, nécessitent le port d'un corset, mais n'obligent pas le malade à interrompre son travail.

En juin 1959, les douleurs lombaires deviennent intolérables et entraînent une certaine impotence fonctionnelle. Il est alors hospitalisé pendant 20 jours à l'hôpital de l'Isle-Adam et traité par la phénylbutazone et la kinésithérapie.

En 1960, au cours d'un examen général, on découvre un ensemenement micronodulaire des champs pulmonaires. La bacilloscopie est négative. Une hospitalisation, pour traitement antibiotique (streptomycine, I.N.H., P.A.S.), amène une amélioration considérable, tant sur le plan des douleurs osseuses que sur le plan pulmonaire et général.

En juin 1960, le malade est dirigé sur le Centre Hélio-Marin de Vallauris. A l'arrivée, l'examen confirme la tuberculose pulmonaire. On ne peut mettre en évidence, même après tomographie, de lésions tuberculeuses typiques vertébrales.

En août 1960, apparaissent les signes d'un abcès iliaque droit qu'on traite par incision, antibiotiques locaux et drainage. Cet abcès cicatrise fin novembre.

En février 1961, une greffe vertébrale est réalisée, suivie d'une immobilisation plâtrée sous couvert d'une antibiothérapie antituberculeuse.

Le malade quitte le Centre Hélio-Marin le 6 décembre 1961 après avoir reçu 1960 g de P.A.S., 101 g de streptomycine, 141 g d'I.N.H.



En novembre 1962, la réapparition de douleurs dans la région lombaire nécessite un contrôle radiographique qui révèle une reprise du processus évolutif du foyer initial.

Le malade est hospitalisé le 10 janvier 1963, dans le Service du Professeur R. JUDET, à l'Hôpital Raymond-Poincaré, à Garches. Le diagnostic d'ostéite vertébrale tuberculeuse est confirmé et la réintervention décidée. La vitesse de sédimentation est normale : 3-11-70. La formule sanguine : 4.580.000 hématies, 6.360 leucocytes (65 % de polynucléaires, 35 % de lymphocytes) est normale. L'urée sanguine est à 0,40 g/l. Le malade est apyrétique.

Le 9 mars 1963, le malade est opéré :

On pratique une lombotomie gauche. On ouvre une petite fenêtre dans le corps de L3 et on découvre ainsi une vaste géode. Cette géode est curetée, puis remplie de petits greffons prélevés sur la crête iliaque gauche. On laisse un drain rétro-péritonéal aspiratif et un drain non aspiratif sur le lieu de prélèvement des greffons. La fermeture est réalisée en trois plans.

L'examen histologique des pièces opératoires montre une nécrose osseuse massive et la présence de tissu caséux dans les espaces médullaires. Le diagnostic de mal de Pott tuberculeux est donc confirmé.

Le traitement postopératoire comprend : streptomycine : 1 g, I.N.H. : 600 mg, P.A.S. intraveineux.



Le 14 mars, soit cinq jours après l'intervention, le malade présente brusquement une céphalée intense avec ascension thermique à 40° C, un grand frisson, avec claquement des dents. Ce tableau se reproduit trois ou quatre fois dans les heures suivantes et s'accompagne d'un certain degré d'obnubilation.

Le 16 mars, aux céphalées de plus en plus intolérables qui prennent une allure paroxystique, s'ajoutent de la raideur de la nuque, un signe de Kernig, de la photophobie. La température monte à 40° et 5 dixièmes. Une ponction lombaire pratiquée entre D 12 et L 1, en raison du foyer opératoire, retire un liquide louche où l'examen direct révèle 8.000 éléments par millimètre cube, représentés par une majorité de polynucléaires altérés. On ne découvre pas de B.K. Le prélèvement est ensemençé sur gélose au sang. Une hémoculture est pratiquée.

Le traitement immédiatement mis en œuvre comprend 50 millions d'unités de pénicilline, 300 mg de transcycline et 1 g de chloramphénicol en perfusion intraveineuse.

Le soir, le tableau semble s'améliorer. La température redescend à 38°8.

Le 17 mars, la température est à nouveau à 40°. La céphalée reste très vive. L'état nauséux demeure. Le malade est agité. L'examen du fond d'œil ne montre qu'une légère hyperhémie papillaire.

Le 18 mars, le malade est transféré dans le Service du Docteur GOULON. Le tableau clinique est alors le suivant :

La céphalée s'est un peu améliorée. On note des nausées, sans vomissements. Le malade présente une photophobie intense. Il existe une constipation opiniâtre et un certain degré de rétention urinaire. La température est largement oscillante, passant d'une heure à l'autre, de 37 à 39° 5. On ne découvre ni troubles de la conscience, ni bouffées vasomotrices, ni herpès.

A l'examen, se manifeste une très intense raideur de la nuque. Il existe un très net signe de Kernig. Le pouls est régulier, bien frappé. Les

réflexes ostéo-tendineux sont normaux, symétriques, d'une vivacité normale. On ne note pas de signe de Babinski. Il n'existe pas d'hyperesthésie cutanée. L'état des nerfs crâniens semble normal ; il n'y a pas, en particulier, de troubles oculo-moteurs. Le reste de l'examen clinique ne révèle aucune anomalie. Les poumons et le cœur sont normaux ; il n'y a pas de splénomégalie, aucune éruption cutanée. On pratique une ponction lombaire et une hémoculture. Le même traitement est poursuivi.

Le 19 mars, le tableau clinique s'améliore nettement. La température reste inférieure à 38°. La céphalée est moins vive, l'agitation moins grande. On continue le traitement antibiotique général (pénicilline : 50 millions d'U ; chloramphénicol : 1 g par voie orale).



Le 20 mars, la fièvre qui est à 38° 5 le matin, remonte à 40° le soir. La ponction lombaire montre une nette amélioration : 24 éléments.

L'électro-encéphalogramme témoigne d'une souffrance cérébrale diffuse. Le tracé alpha occipital de 7 c./s. est entrecoupé de figures tête de 4 à 5 c./s. et de rythme rapide. Spontanément, et plus fréquemment à l'hyperpnée, se projettent sur la région antérieure de grandes bouffées lentes isolées.



Ce même jour, le germe responsable de l'affection est identifié à l'Institut Pasteur dans le service du Docteur THIBAUT. On a en effet observé la croissance de colonies de bacilles Gram négatif, aussi bien dans la culture du liquide céphalo-rachidien que dans l'hémoculture. Le milieu utilisé a été la gélose du sang.

Il s'agit d'un :

- Bacille,
- Très mobile,
- Gram (—),
- Glucose (+). Il donne un peu de gaz en eau peptonée seulement,
- Lactose (—), (bêta galactosidase +),
- Production d'SH₂ (—),
- Utilisation du carbone de citrate de soude (—),
- Utilisation de Purée (—),
- Recherche de l'Indole (—),
- Réaction de Voges-Proskauer (+),
- Liquéfaction de la gélatine (+),
- Arabinose (—),
- Glycérol (±),
- Inositol (+),
- Lysine décarboxylase (+).

Ces réactions permettent d'identifier *Serratia marcescens*, dans sa variété non pigmentée.

La souche n'ayant pas été conservée, il ne nous a pas été possible d'élargir le champ des recherches bactériologiques.

L'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur ce germe a montré les résultats suivants :

TABLEAU 1

$F < 0,001$	$F + N < 0,001$	$F + K = 0,01$	$F + C < 0,001$
$N < 0,001$	$N + C < 0,001$		
$K + P < 0,001$	$K + C < 0,001$		

F = Framycétine,

N = Néomycine,

K = Kanamycine,

C = Colistine,

P = Polymyxine.

Cette étude du pouvoir bactéricide va entraîner, le 21 mars, une modification du traitement. On interrompt la thérapeutique antibiotique poursuivie jusqu'alors et, parmi les associations bactéricides décelées par les recherches du pouvoir bactéricide, on retient celle qui présente le maximum de commodités d'administration :

$K + C \quad 0,001$

Le schéma thérapeutique suivant est alors adopté :

Colistine : 9 millions d'U par jour, par voie I.M.

Kanamycine : 1 g par jour par voie I.M.

Framycétine : 10 mg et hydrocortisone : 25 mg par voie intrarachidienne.

Après la mise en œuvre de ce traitement :

1) La courbe thermique de 39° 8, le 20 au soir, descend progressivement et, après quelques oscillations dépassant rarement 38°, sans toutefois atteindre 38° 5, se stabilise vers le 1^{er} avril aux alentours de 37°.

2) Le tableau clinique, lui aussi, s'améliore progressivement, la céphalée s'efface, l'état général se consolide, les signes méningés disparaissent.

3) L'étude du liquide céphalo-rachidien témoigne, elle aussi, d'une amélioration continue. La courbe des éléments, après quelques oscillations en rapport probablement avec l'irritation par la thérapeutique locale, tombe à 20 cellules le 28 mars. L'albuminorachie diminue progressivement. A 0,90 le 16 mars, elle est à 0,78 le 23 et à 0,46 le 1^{er} avril.

4) Deux contrôles électro-encéphalographiques effectués l'un le 26 mars, l'autre le 1^{er} avril, montrent, le premier, une extension des tracés parasitaires à tous les territoires et une augmentation du nombre et du voltage de ces signes de souffrance cérébrale ; celui du 1^{er} avril, une légère amélioration : le nombre et le voltage des bouffées pathologiques a diminué et elles se localisent aux aires temporale et antérieure.

Le 6 avril, devant cet heureux résultat, on interrompt le traitement. Au total, pendant cette période d'une thérapeutique guidée par les recherches du pouvoir bactéricide des antibiotiques, le malade a reçu par voie

générale 13 grammes de kanamycine et 144 millions d'U de colistine et, par voie intrarachidienne, 10 injections d'un mélange comportant 10 mg de framycétine et 25 mg d'hydrocortisone.



Dès l'arrêt du traitement, on note des signes discrets de rechute qui vont évoluer à bas bruit jusqu'au 11 avril.

1) La courbe thermique se décale immédiatement d'un demi-degré, Elle se maintient pendant deux jours et dessine un brusque clocher à 39°8 dixièmes le 11 avril.

2) Par ailleurs, la constipation se réinstalle et est totale dès le 8 avril. La diurèse diminue très nettement. La céphalée et la raideur de la nuque ne réapparaîtront que le 11 avril. Les réflexes examinés le 10 avril sont normaux.

3) Un examen électro-encéphalographique pratiqué le 8 avril montre un rythme occipital peu modifié, mais une très nette amélioration dans les régions antérieures.

Le 11 avril, à six heures du matin, la rechute se manifeste bruyamment et brusquement, par un grand frisson, une ascension thermique à 39°. On pratique une hémoculture qui sera négative.

A midi, l'enquête clinique montre, outre la céphalée, de la raideur méningée, un signe de Kernig, un état nauséux.

La ponction lombaire retire un liquide opalescent, légèrement hypertendu. On y dénombre 2.260 éléments, mais on ne découvre pas de germes ni à l'examen direct, ni à la culture.

L'albuminorachie est à 2,50 g/l, la glycorachie à 0,58 g/l et les chlorures à 6,63 g/l.

La formule sanguine montre 3.860.000 hématies, 15.600 leucocytes (75 % de polynucléaires).

On décide la reprise du traitement :

— framycétine (10 mg) et hydrocortisone (25 mg-, localement ;

— colistine : 9 millions d'U. par jour par voie I.M.

En raison des doses de kanamycine déjà reçues, on n'utilise que la colimycine.

Après la reprise de ce traitement, on assiste à une amélioration progressive de l'ensemble des tableaux clinique, biologique et général.

La courbe thermique présente de larges oscillations entre 37° et 38° 5 jusqu'au 23 avril. Elle se stabilise ensuite définitivement aux alentours de 37°.

La céphalée et les signes méningés s'effacent rapidement. L'état général s'améliore.

Le liquide céphalo-rachidien se normalise progressivement sur le plan cytologique. L'albuminorachie, par contre, après avoir baissé à 0,73, deux jours après la reprise du traitement, va, par la suite, augmenter progressivement pour atteindre 3,60 g le 3 mai. Cette augmentation de l'albuminorachie, temporaire d'une amélioration de la cytologie, fait envisager la possibilité d'un blocage rachidien. Cette éventualité est éliminée le 3 mai à la suite d'une épreuve de Queckenstedt qui s'avère normale. A partir du 10 mai, le taux d'albuminorachie diminue.

Le traitement par la colistine et la framycétine a été interrompu le 29 avril. Un traitement de consolidation par le chloramphénicol (1 g par jour) a été poursuivi jusqu'au 16 mai.

Fin mai, avec une cytologie à 55 éléments et une albuminorachie à 0,66 g/l, on considère la méningite comme guérie.



Au cours de cette évolution, nous avons, sur le plan général, rencontré trois problèmes importants : une complication otologique, une anémie et une atteinte rénale.

L'atteinte rénale est nettement apparue le 29 avril marquée par un taux d'urée sanguine de 2 g 10 % avec une natrémie à 134 mEq, une kaliémie à 4,1 mEq et une chlorémie à 84 mEq. Auparavant, on avait noté une urée sanguine à 0,40 g le 25 février et à 1,25 g le 6 avril. L'urée urinaire était à 7,5 g %. La diurèse à 3000 cm³.

Cliniquement, on notait un état nauséux qu'atténuait la chlorpromazine.

Deux examens cytobactériologiques des urines pratiqués le 20 mars et le 22 avril ont été normaux, ce qui a permis d'éliminer une atteinte bactérienne des reins.

D'autre part, il n'existait aucun antécédent de néphropathie.

On a donc considéré cette atteinte rénale comme secondaire au pouvoir néphrotoxique des antibiotiques utilisés. Cette hypothèse a été confirmée par l'évolution.

La colistine ayant été interrompue et remplacée par le chloramphénicol (2 g par jour par voie intramusculaire jusqu'au 16 mai), la correction de l'hyponatrémie et de l'hypokaliémie ayant été assurée par voie veineuse, l'urée sanguine est revenue à un taux normal en une quinzaine de jours. Le taux du chlore, du sodium et du potassium se sont normalisés rapidement. L'albumine qu'on avait décélée le 1^{er} mai dans les urines a disparu dans les analyses consécutives au 4 mai. On a ainsi assisté à la guérison de cette néphropathie médicamenteuse.

Le problème posé par l'anémie n'a pas, comme nous allons le voir, été entièrement élucidé.

De 4.580.000/mm³ le 25 février, le chiffre des hématies est descendu à 2.780.000 le 30 mai. Dans l'intervalle, on a noté les chiffres de 3.860.000, de 3.340.000 et de 3.400.000.

Le malade n'a reçu aucune transfusion pendant son séjour dans le Service de Chirurgie.

Dans le Service du Docteur M. Goulon, le malade a été transfusé quatre fois pour essayer de corriger l'anémie.

On a envisagé l'éventualité de l'apparition d'agglutinines irrégulières. La recherche de ces agglutinines irrégulières, le 5 juin, a été négative. D'autre part, cette anémie a évolué indépendamment de l'insuffisance rénale et ne peut donc lui être rattachée.

Les petites transfusions pratiquées le 1^{er} et le 8 juin furent suivies d'une très nette amélioration du taux de globules rouges.

Sur le plan leucocytaire, nous avons noté l'augmentation du rapport polynucléaires/lymphocytes, cité dans la plupart des observations d'affections à *Serratia*.

Dans le tableau suivant, nous résumons l'évolution de cette leucocytose.

TABLEAU 2

	25/II	11/IV	22/IV	17/V	30/V	5/VI
Leucocytes	6.360	15.600	16.200	9.660	4.700	7.200
% Poly.	65	75	79	54	60	56
% Lympho.	35	25	21	66	40	44

Ce rapport de la polynucléose à la lymphocytose, au maximum à l'acmé de l'affection, régresse au fur et à mesure que s'affirme la guérison.

Le véritable problème posé par le déficit acoustique survenu au cours de cette évolution est représenté par le caractère probablement définitif de cette surdité, laquelle représente la seule séquelle de la maladie.

Le 19 mars, un examen O.R.L. pratiqué au lit du malade, à la recherche d'un foyer inducteur de cette méningite aiguë, montre des tympans normaux, un pharynx propre, des muqueuses nasales sèches. Pas de foyer infectieux O.R.L. donc. On ne signale aucun déficit acoustique.

Le 23 avril, l'examen audiométrique hebdomadaire, de règle au cours d'un traitement par la kanamycine, révèle une assez importante hypoacousie de « type toxique ».

Le 14 mai, s'observe une aggravation de la surdité et une légère hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale et symétrique.



A la consultation de chirurgie du Professeur R. JUBET, le 12 juin, on note cliniquement et radiologiquement, une évolution correcte des lésions vers la guérison. Un traitement de huit mois comportant I.N.H. : 600 mg par jour, ethionamide : 100 mg par jour (voie orale) est prescrit.



Le malade quitte l'hôpital, le 12 juin, 112 jours après son admission, Il a reçu les doses totales suivantes d'antibiotiques :

TABLEAU 3

	21/II au 17/III	17/III	18/III au 20/III	21/III au 10/IV	11/IV	30/IV
Streptomycine/ I.M.	23 g					23 g
I.N.H. (comp.) ...	14 g					14 g
P.A.S.	300 g					300 g
Penicilline/I.V. . (Millions d'U) ..		50				50
Chloramphénicol/ I.M.		2 g/v.o.	6 g	2 g		33 g 43 g
Flabelline/I.V. ...			24 g	8 g		32 g
Colistine/I.M. (Millions d'U) ..				144	177	321
Kanamycine/I.M.				13 g	4 g	17 g
Framycétine/I.R.				100 mg	130 mg	230 mg

Il est guéri, ne conservant qu'une séquelle d'hypo-acousie sans doute définitive.

Les divers examens de contrôle pratiqués dans la semaine du 22 au 28 juillet 1963 confirment ce pronostic. En effet, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique ou électro-encéphalographique, tous les examens vont témoigner d'une guérison totale à l'exception du tableau acoustique qui conserve toute sa gravité.

Cliniquement, l'amélioration est considérable : le malade a repris son poids initial, son état général est excellent, sa température, son pouls, sa respiration sont normaux. Au point de vue cardio-vasculaire, il n'y a rien d'anormal à signaler. (Le point de vue clinique est d'ailleurs confirmé par un électrocardiogramme qui apparaît strictement normal). Le foie est normal, les poumons sont normaux.

L'étude de la sensibilité et des réflexes dans les divers secteurs ne montre aucune séquelle, pas plus du mal de Pott que de la méningite. Les paires crâniennes (à l'exclusion de la VIII^e) sont intactes.

Biologiquement, le liquide céphalo-rachidien, limpide et non hyper-tendu, avec 5 leucocytes au millimètre cube et une albumine à 0 g. 40 par litre, est normalisé. La culture pratiquée à partir de ce L.C.R. est négative.

Au point de vue sanguin, 4.920.000 hématies avec une hémoglobine à 15 g 5, 6.640 leucocytes, avec une proportion de 71 % de polynu-cléaires témoignent de la guérison de l'anémie et de la normalisation du rapport P.N./lymphocytes.

Biologiquement, on peut aussi conclure à la guérison complète de l'insuffisance rénale : la diurèse est à 1.500 cm³, l'urée sanguine est à 0 g 30 par litre, l'urée urinaire à 5 g par litre. Le sodium sanguin est à 147 mEq, la natrurie à 1 g 65 par litre. La kaliémie est à 4,8 mEq et kaliurie à 1 g par litre. Il n'y a ni albumine, ni glucose, ni acétone dans les urines et la glycémie est à 0,99. Les diverses cléarances sont normales :

Cléarance au Mannitol : 125 ml. et 328 ml minute.

Cléarance au p.a.H. : 660 ml et 1250 ml minute.

Cléarance de Van Slyke : 16 ml minute (20,6 % de Na) et 27,7 ml minute (51,2 % de Na).

Notons enfin, une vitesse de sédimentation à 1 après la première heure, à 2 après la seconde et à 35 au bout de 24 heures.

L'examen du fond d'œil est strictement normal.

Au point de vue électro-encéphalographique, nous assistons à une normalisation complète des tracés.

Sur le plan audiométrique, par contre, on ne note aucune amélioration.

Commentaires

L'évolution de cette maladie nous a posé un certain nombre de problèmes diagnostique, physiopathologique et thérapeutique.

1) Au point de vue diagnostique, l'éclosion d'une méningite associée à une septicémie à *Serratia marcescens* nous a d'abord fait discuter la nature du foyer d'origine. S'agissait-il d'ostéite lombaire, d'un mal de Pott tuberculeux ou d'un foyer d'ostéite à germes banaux à partir duquel le germe aurait essaimé ? On a envisagé, aussi, les spondylites infectieuses d'origines diverses.

Le résultat de l'histologie a bien confirmé l'ostéite tuberculeuse.

Le sérodiagnostic a éliminé la brucellose.

2) La physiopathologie et la pathogénie de cette méningite posaient un problème.

Deux faits sont certains, il y eut une relation de cause à effet entre l'acte chirurgical et l'éclosion de cette méningite, et celle-ci s'est accompagnée d'une bactériémie.

S'agit-il d'une méningite avec bactériémie secondaire ou, inversement, d'une septicémie avec localisation méningée secondaire ? Contre l'inoculation méningée primitive plaide le caractère localisé de l'intervention, avec curetage à minima de la cavité du corps vertébral, sans effraction de la dure-mère, le champs opératoire étant toujours resté à distance.

L'hypothèse la plus vraisemblable est celle d'une propagation par voie lymphatique à partir du foyer opératoire avec dissémination à la fois méningée et sanguine.

Reste à savoir d'où vient ce germe :

Des cas d'infection hospitalière à *Serratia marcescens* ayant été signalés, cette éventualité a été recherchée. Or, il n'a été observé dans le service de chirurgie aucun cas d'infection à *Serratia marcescens*.

La voie d'abord, sous-péritonéale, élimine une contamination par le trajet opératoire.

On sait aussi la fréquence avec laquelle *Serratia marcescens* devient virulent chez les malades présentant une grave altération de l'état général et se trouvant en état de moindre résistance. Ce n'était pas le cas chez notre malade.

On a aussi incriminé une sélection de germes pathogènes après antibiothérapie. Mais cette explication ne peut être retenue dans notre cas.

En définitive, nous n'avons aucune explication satisfaisante à donner à l'apparition de ce germe chez notre malade. Sans avoir la possibilité de la prouver, une contamination exogène au moment de l'acte chirurgical ou dans les jours suivants nous paraît l'hypothèse la plus vraisemblable.

3) Le problème thérapeutique appelle deux observations :

Tout d'abord, le traitement a été, au départ, insuffisamment prolongé. Il s'avère en effet, à l'heure actuelle, que les méningites, mais aussi les autres affections (16-105) à entéro-bactéries Gram (—) doivent être soumises à un traitement prolongé. Le germe a été retrouvé 14 jours après le début de l'affection, ce qui ne se voit jamais avec les germes usuels, tels que le méningocoque, le pneumocoque, le staphylocoque ou le Pfeiffer. Il est hors de doute que cette interruption prématurée explique la rechute.

D'autre part, sur la foi du pouvoir bactéricide, nous avons utilisé une association de colimycine et de kanamycine. Si cette association a permis la guérison, elle a eu pour effet deux complications : une insuffisance rénale, et une surdité.

L'insuffisance rénale médicamenteuse, due au pouvoir néphrotoxique d'un des deux, ou des deux antibiotiques, évolua vers la guérison et n'eut pas de conséquences graves ultérieures.

La surdité, malgré un traitement à l'acide panthoténique, n'a présenté aucune amélioration, et elle constitue une séquelle définitive pour notre malade.

La sensibilité du germe au chloramphénicol n'ayant pas été testée, nous renonçâmes très tôt à cet antibiotique auquel *Serratia marcescens* est, de l'avis d'un certain nombre d'auteurs, éminemment sensible. L'amélioration enregistrée sous l'effet de cet antibiotique dès les tout premiers jours de l'affection a montré que notre souche de *Serratia* n'échappait pas à cette fréquente observation (88-91-176-140).



CHAPITRE II

MENINGITES A « *SERRATIA MARCESCENS* »

Nous avons retrouvé cinq publications concernant d'autres cas de méningite à *Serratia marcescens*.

✱✱

En 1943, deux médecins militaires Aronson et Alderman (2) publièrent l'histoire d'un jeune soldat de couleur qui, en 1937, à l'âge de 21 ans, avait contracté une syphilis. Depuis, il avait reçu un traitement anti-syphilitique intermittent.

Le 14 février 1942, une ponction lombaire de contrôle montra, outre 5 cellules au millimètre cube, une légère augmentation de l'albuminorachie. Les tests syphilitiques furent trouvés identiques à ceux obtenus lors des examens précédents. Le malade se plaignit presque aussitôt de malaises avec frissons et il accusa une douleur anormale au point de ponction.

Le 17 février, trois jours après la ponction lombaire, le malade présenta un grand frisson avec fièvre. Il accusa en outre, des vomissements, une violente céphalée et de la raideur de la nuque. La fièvre était à 102° F, le pouls à 100/minute, la respiration à 24/minute. La gorge était rouge. Un signe de Kernig très net et un signe de Brudzinski franchement positif complétaient ce tableau. On ne découvrit aucun signe d'infection au point de ponction malgré la douleur qui demeurait très vive à la pression.

La ponction lombaire pratiquée d'urgence retira 20 cm³ de liquide trouble, hypertendu, ne coagulant pas spontanément. On y trouva 2.100 cellules par mm³ avec 92 % de polynucléaires et 8 % de lymphocytes. L'albuminorachie était augmentée (nous ne connaissons pas le taux exact), le sucre était à 0 g. 50 par litre. On ne trouva aucun germe à l'examen direct aussi bien avant qu'après centrifugation. La culture pratiquée à 37° sur sérum humain montra au bout de 18 à 24 heures une croissance très abondante de colonies confluentes grisâtres et rose pâle qui, exposées à la lumière du jour, prirent une couleur d'un rouge profond. Il s'agissait de *Serratia marcescens*.

Dans le sang, on nota 11.400 leucocytes avec 82 % de polynucléaires.

L'hémoculture fut négative.

Le 18 février, la ponction lombaire retira un liquide contenant 1.700 cellules au mm³, sans germes à l'examen direct, mais dont la culture fut positive en 18 heures.

Par la suite, malgré l'absence des antibiotiques à cette époque, l'état du malade s'améliora très rapidement et dès le 28 février, la ponction lombaire fournit un liquide clair avec 25 éléments où on notait 70 % de lymphocytes contre 30 % de polynucléaires. Le malade guéri quitta l'hôpital le 8 mai 1942.

A la suite de l'inoculation intrarachidienne de *Serratia marcescens* au cours d'une ponction lombaire, se développe donc une méningite qui guérit très rapidement et spontanément.

**

En 1961, URMENYI et WHITE-FRANCKLIN rapportèrent deux observations de méningites survenues en 1958 à quelques jours d'intervalle dans une maternité (217).

Le 29 mai 1958, naissait à la maternité de l'hôpital de St-Alban, un garçon pesant un peu plus de 3 kg. Sa mère ayant présenté des signes de toxémie gravidique légers, et l'accouchement ayant été légèrement prématuré, on jugea nécessaire de faire séjourner l'enfant dans un incubateur pendant une dizaine de jours. Tout alla bien et la sortie fut effectuée au terme de cette période.

Le lendemain de la sortie, le nourrisson revenait d'urgence à la maternité. Il avait présenté quelques convulsions localisées au côté droit. Il présentait un ictère. Son état général était mauvais. Il avait un pouls à 180, un foie augmenté de volume, une fontanelle antérieure bombante. La ponction lombaire retira un liquide louche où on identifia *Serratia marcescens*. Les tests de sensibilité décelèrent le chloramphénicol et la streptomycine. Malgré la mise en œuvre immédiate du traitement, l'enfant mourait 48 heures après son hospitalisation.

Nous verrons un peu plus loin les éléments du rapport d'autopsie.

Le 5 juin, à la suite d'une hémorragie en rapport avec un placenta prævia, à la 32^e semaine de grossesse, une femme donne naissance à deux jumeaux : un garçon qui progressera normalement malgré son poids de 2 lb 10 oz et une fille pesant 4 lb 7 oz qui, au bout de cinq jours, meurt dans un tableau dramatique avec collapsus, signes de souffrance cérébrale, ictère et purpura fulminans. On n'a pas le temps de faire une ponction lombaire.

L'autopsie pratiquée dans les 12 heures, pour les deux cas, apporte des renseignements identiques :

Les méninges sont exemptes de tout exsudat. Les hémisphères très œdématisés, les circonvolutions très aplaties. Sur la surface de coupe, apparaissent de petites hémorragies ou pétéchies dans le cortex. La substance blanche est transformée en une masse hémorragique. Le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière sont de consistance normale, mais pâles.

Dans les oreilles, on ne note aucun signe d'infection.

La seule différence entre les deux enfants réside dans l'état de l'arbre respiratoire. Dans le premier cas, on ne note aucune lésion ; dans le second, les alvéoles et les bronches contiennent un liquide jaunâtre. L'ombilic est normal dans les deux cas.

Histologiquement, on note une nécrose cérébrale avec inflammation hémorragique causée par une invasion massive de bacilles Gram négatifs.

Bien que les auteurs aient incriminé *Aerobacter Cloacae*, la description qu'ils ont donnée de ce germe, les réactions bactériologiques d'identification qu'ils ont obtenues et même les références bibliographiques qu'ils ont citées, permettent d'affirmer qu'il s'agissait en réalité de *Serratia marcescens*. Nous allons d'ailleurs voir dans l'observation suivante comment des germes identifiés comme colibacilles furent huit fois sur vingt rattachés, après contrôle, au groupe *Serratia*.

Au terme d'une longue discussion, et après une très importante expérimentation, URMENYI et ses collaborateurs retiennent comme explication

possible à ces deux morts dans un tableau de méningo-encéphalite à germe identique, la possibilité de contamination par l'un des incubateurs du service ou plus exactement par le système d'aérosols de cet incubateur. Là, résiderait aussi l'explication que de deux jumeaux ayant subi le même traitement, ayant été soignés par la même nurse, mais placés dans des incubateurs différents, l'un ait été atteint par *Serratia* et l'autre soit resté indemne de toute infection. Toutefois, la source commune d'infection, s'il y en avait vraiment une, n'a pas, en réalité, été bactériologiquement et donc, formellement, identifiée.

Deux cas mortels de méningite à *Serratia marcescens* à quelques jours d'intervalle dans une maternité. La source présumée de la contagion : le système d'aérosol d'un incubateur, n'a pas été formellement établie.



En 1959, ayant remarqué la pigmentation anormale d'une souche qui avait été identifiée comme un colibacille, FULTON, FORNEY et LEIFSON reprennent l'étude de 21 échantillons pathologiques étiquetés « colibacille » au cours des quelques années précédentes (88).

Pour huit d'entre elles, par des procédés bactériologiques habituels, les auteurs établissent qu'il s'agit de *Serratia*. Ces huit souches portaient un numéro de collection et l'une d'elle, la souche 4060, avait été isolée en 1958, dans un hôpital de l'Illinois à partir du liquide céphalo-rachidien d'un enfant porteur d'une spina bifida et atteint d'une méningite.

Le colibacille avait à tort été incriminé. Cette identification *a posteriori* d'une souche de *Serratia* responsable d'une méningite survenue l'année d'avant, explique que l'on ne possède aucun détail clinique sur l'observation. Nous avons tenu à citer ce cas purement bactériologique parce qu'il illustre, dans notre travail spécialement centré sur les méningites, la nécessité de définir des bases d'identification précises d'un germe nouveau venu dans la pathologie.



Il ne nous a pas été possible d'obtenir communication de la publication consacrée à un cas de méningite par LÉVY et par RABINOWITZ et SCHIFFRIN dans la revue *Hare Fuah* (187).

CHAPITRE III

AUTRES OBSERVATIONS D'INFECTIONS A « SERRATIA MARCESCENS »

L'étude systématique de la bibliographie concernant *Serratia marcescens* nous a permis de fixer à une quarantaine le nombre actuel des publications relatant des cas pathologiques où *Serratia* avait été incriminée et à environ 80, le nombre d'observations cliniques relatives.

La pauvreté relative de cette statistique et l'augmentation récente et importante de la fréquence des affections à *Serratia* s'expliquent proba-

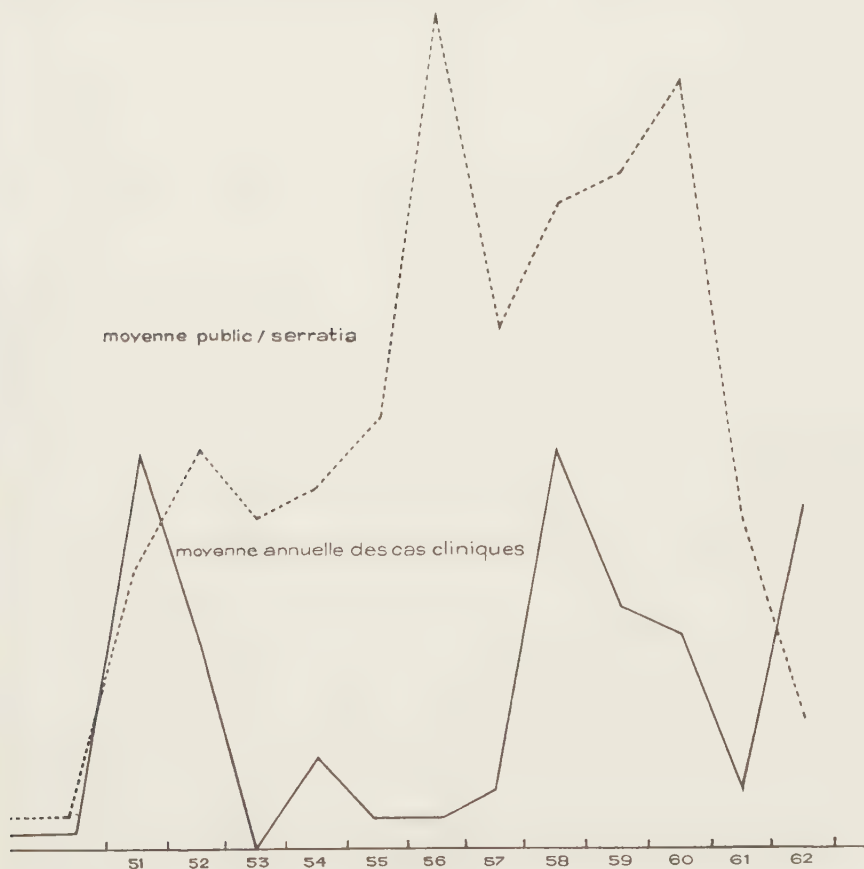


TABLEAU 4

Cas cliniques	Mort	Date	Réf. bibliogr.
Abcès		1959	88
Abcès hépatique (et septicémie)	†	1955	48
Appendicite (et perfor. intest.) et septicémie		1962	105-36
Diarrhée		1959	88
Dilatation des bronches		1956	24
Endocardite (avec septicémie) .	†	1951	230
Endocardite (avec septicémie) .	†	1954	101
Fièvre, céphalée, malaise après aérosols		1946	174
Infection foeto-maternelle		1905	85
Infection pulmonaire		1913	237
Infection urinaire		1930	122
Infection urinaire		1950	140
Infection urinaire		1951	236
Infection urinaire		1958	159
Infection urinaire		1959	88
Infection urinaire		1960	95
Infection urinaire		1960	183
Infection urinaire		1962	91
Intoxication alimentaire		1894	123
Mastite		1958	6
Méningite		1943	2
Méningite		1952	136
Méningite		1952	187
Méningite		1959	88
Méningite avec bactériémie	††	1961	217
Méningite avec bactériémie		1963	notre cas
Otorrhée chronique		1951	46
Panaris (épidémie)		1894	60
Pneumonie avec pseudohémop- tysies		1936	1
Pneumonie avec pseudohémop- tysies	†	1954	218
Pneumonie avec pseudohémop- tysies		1957	90
Pneumonie avec pseudohémop- tysies		1957	197
Pneumonie avec pseudohémop- tysies		1960	16
Pseudo paratyphoïde B (enté- rite)		1959	88
Rhino-pharyngite		1958	159
Rhino-pharyngite		1962	91
Septicémie		1951	230
Septicémie	†	1952	201
Septicémie	†	1954	101
Septicémie	†	1960	95
Septicémie		1960	194
Septicémie	†	1960	71
Septicémie post-abortion		1929	175
Septicémie post-abortion		1962	105-36-82
Sinusites		1958	159
Surinfection de plaie		1952	188
Surinfection de cancer		1959	88
Surinfection de plaie opératoire (épidémie)		1959	88
Surinfection de pleurésie		1962	91
Surinfection de tuberculose arti- culaire		1962	91
Syndrome des couches rouges ..		1952	195
Syndrome des couches rouges ..		1958	220
Syndrome des couches rouges ..		1960	104

blement par les progrès très importants, mais récents réalisés dans les méthodes diagnostiques appliquées à ce groupe bactériologique.

De 1894 à 1950, nous ne relevons que dix observations. Toutes les autres, soit plus de soixante-dix, sont postérieures à 1950. Pour les publications, nous notons 61 publications de 1819 à 1950 et 185 depuis 1950.

En examinant les courbes comparées des cas pathologiques et des études publiées sur *Serratia*, nous notons sur le plan pathologique une invasion extrêmement importante dans les années 51 et 52, suivie d'un silence qui va durer jusqu'à 1958. A partir de 1958, les observations cliniques se multiplient à raison de 8 en moyenne par année.

Sur le plan des études bactériologiques, on observe une soixantaine de publications avant 1950 et, dès l'invasion de 1951, qui semble avoir suscité l'intérêt des chercheurs, une augmentation très importante des travaux publiés. Jusqu'en 57, on semble s'intéresser beaucoup à *Serratia*. En 1958, la survenue d'une nouvelle flambée semble marquer un regain des travaux. Il est probable que les études actuellement en cours qui aboutiront à une classification précise des *Serratia* et faciliteront leur identification, vont permettre de rattacher un plus grand nombre de cas cliniques à leur véritable étiologie et assurer ainsi à *Serratia* un certain regain d'actualité.

L'étude du tableau 4 (page 18) nous permet de remarquer le caractère très varié des affections à *Serratia*.

Il est certain que *Serratia* semble douée d'un tropisme particulier pour les voies urinaires où on la retrouve en effet dans 21 % des cas (122-140-230-159-88-95-183-91).

Il faut noter aussi le nombre élevé et la gravité réelle des septicémies ou des affections accompagnées de bactériémie. Dans notre revue groupant 85 cas divers, nous retrouvons douze fois *Serratia* dans le sang des malades (48-105-230-101-201-95-194-160-175-217). Sur ces douze cas, six évoluent vers la mort. Sur ces six cas mortels de septicémie, on note deux endocardites (230-101).

Les septicémies à *Serratia*, relativement nombreuses, qui ont été rapportées, se sont révélées être des affections graves.

Sur les six cas de méningite que nous avons signalés (2-136-187-88-217), nous n'avons pu avoir connaissance de l'histoire clinique que de quatre d'entre eux. Sur ces quatre cas de méningite cliniquement connus, nous observons deux morts (217). Il s'agit donc, là aussi, d'affections graves.

Les autres observations, exception faite d'une pneumonie, sont d'une gravité moindre. Elles concernent quelques abcès, panaris ou surinfections de plaies, dont deux de caractère épidémique (60-91). Dans ces cas, le caractère pathogène de *Serratia* n'est pas toujours établi de façon certaine. On note aussi des diarrhées, des infections pulmonaires ou laryngées supérieures où le tableau de pseudohémoptysie lié à la chromogénèse spéciale de *Serratia* pose plus de problèmes que la gravité du syndrome clinique. Il faut cependant faire mention d'un cas mortel de pneumonie (218).

Signalons des otites (16), des sinusites (159) et un cas de mastite aiguë à *Serratia* (69). En mentionnant deux syndromes de « couches rouges » (220-104), nous aurons pratiquement attiré l'attention sur tout ce qui a pu être publié sur les infections humaines à *Serratia*.

Mais *Serratia* est retrouvée aussi dans des publications relatives à la pathologie infectieuse des animaux. Ainsi, *Serratia* fut identifiée une fois dans un syndrome entérique de bovins (38). On la retrouva dans le sang et les organes d'un poulain, mort de septicémie (53). *Serratia marcescens* surinfecta une tumeur chez un lézard (64). Une mission chargée d'enquêter sur la propagation des salmonelloses au Centre Vietnam, l'isola six fois en examinant des geckoes (genre de caméléons) et des tortues (41). KWAPINSKI, enfin (128), montra que des animaux de laboratoire pouvaient fort bien présenter des infections (non expérimentales) à *Serratia*.

BACTERIOLOGIE

I. — Morphologie

De très petite taille, *Serratia* a longtemps été considérée comme un cocobacille. Il en fut ainsi pour DUBOIS DE SAINT-SÉVERIN en 1894. FORTINEAU, en 1905 et même, très récemment, en 1957, pour ROBINSON (182).

A l'heure actuelle, *Serratia* est généralement considérée comme un bacille. Il s'agit de petits batonnets de 0,5 à 3 μ de long (0,8 à 1,8 μ en moyenne).

Un des éléments les plus caractéristiques de la morphologie de *Serratia* est la présence de très nombreux cils péritriches qui lui assurent une très grande mobilité. Tous les auteurs qui ont décrit *Serratia* s'accordent, à l'exception de HAWE et HUGUES, pour signaler cette extraordinaire mobilité qui est une caractéristique importante des *Serratia*. En 1959, FULTON, FORNEY et LEIFSON présentèrent une très importante étude sur les caractéristiques du flagelle de *Serratia*. Leur étude portait sur 21 souches. Ils dégagèrent la notion que les seuls caractères morphologiques pouvaient suffire à identifier les souches non pigmentées de *Serratia*. En effet, ils avaient observé que les souches de *Serratia* d'origines diverses avaient toutes un caractère bactériologique commun : leur flagelle. Il s'agissait de flagelles d'une forme assez rare, enroulée, rappelant celle des petits copeaux de bois qu'on voit dans les ateliers de menuiserie. Ils insistaient sur le fait que si on rencontre parfois des flagelles ainsi enroulés chez d'autres espèces, ces flagelles enroulés sont alors en tout petit nombre et ce nombre toujours très faible par rapport au nombre total de cils. Chez *Serratia*, au contraire, le nombre de flagelles enroulés prédomine toujours, les cils non enroulés étant exceptionnels (88).

Il faut signaler que depuis la publication de cette étude, LEIFSON est revenu sur cette notion un peu théorique que la forme des flagelles de *Serratia* pouvait être considérée comme suffisante pour caractériser ce germe. Les conditions de fixation, par le formol en particulier, peuvent influencer de façon très importante sur la morphologie des cils. Aussi ne faut-il retenir comme éléments essentiels que le nombre important de cils péritriches et la mobilité très grande qu'ils assurent à *Serratia*. MARTINEC et KOCUR ont réussi à colorer ces flagelles péritriches par la méthode de Zett-Now. PILPER, NÉSER et ABRAHAM ont étudié les mouvements ciliaires des *Serratia* et autres bactéries flagellaires (106-184).

Serratia marcescens est un bacille Gram négatif qui prend facilement les couleurs d'aniline, mais ne les conserve pas. Le plus souvent, seules les extrémités se colorent ; parfois, au contraire, tout le bacille est

coloré. On peut donc observer un certain polymorphisme sur les frotis de *Serratia marcescens*. Ce polymorphisme apparent s'accroît encore du fait que ces bacilles peuvent se présenter isolés ou groupés en « diplobacilles » (159-156-157).

Notons enfin, au point de vue morphologique, l'absence de spores.



II. — Biologie

Serratia marcescens est, en principe, un germe aérobic strict. Elle est saprophyte de l'air, du sol et de l'eau. De nombreux travaux ont été consacrés à ses conditions générales de survie. Certains de ces travaux ont été entrepris pour tenter d'expliquer des phénomènes analogues à ceux que nous avons signalés au début de notre travail. KUROCHKIN a également étudié l'apparition d'une teinte rouge dans les eaux salées du lac Tinaki (région d'Astrakhan) et du lac Burlinski (Altaï). Il a montré qu'elle était en rapport avec l'augmentation du nombre de *Serratia* et il a reproduit le phénomène expérimentalement. EMILI a étudié les conditions de survie des *Serratia* transportés par la rivière Dobra dans la partie souterraine de son cours.

FOURNELLE, DAY et PAGE utilisèrent des cultures de *Serratia* pour marquer les eaux dont ils cherchaient à préciser le trajet souterrain à Ankorage.

ROBSON a montré que *Serratia* survit cinq jours dans l'eau de mer et peut être ainsi utilisée pour suivre les courants des eaux résiduelles évacuées en mer.

ZOBEL et UPHAM avaient consacré un long exposé à la découverte de *Serratia* parmi les bactéries du milieu marin.

D'autres travaux ont montré que *Serratia* pouvait être considéré comme un des micro-organismes participant à certaines des grandes chaînes de synthèse biologiques. NIKITIN a étudié ainsi la solubilisation de divers sels de calcium habituellement insolubles (phosphate tricalcique, phosphorite, calcaire) avec de nombreuses souches de collections, ou avec des souches qui avaient été, peu avant, isolées du sol ou de rhizosphères. Alors que dans les témoins dépourvus de bactéries la solubilité était de 1,5 % pour le phosphate tricalcique, 4,4 % pour le phosphorite, et 5,3 % pour le calcaire, elle est passée dans les témoins où se trouvait *Serratia* à 93 % pour le premier, à 50 % pour le second et à 28 % pour le troisième. Ainsi se trouvait démontré le rôle de *Serratia* ou d'autres bactéries (*Ps. scissa*, *Ps. multistriata*, *radiobacter*, etc...) dans la nutrition végétale (166).

Nous signalerons les travaux de TARR sur la détérioration microbienne des poissons morts où le rôle de *Serratia* se trouve aussi souligné.

Enfin, AYRES et TAYLOR ont établi que les bactéries responsables des altérations des œufs en coquilles sont surtout *Ps. fluorescens*, *Proteus vulgaris* et *Serratia marcescens* (3).

Les conditions de survie de *Serratia* après dessiccation en milieu oxygéné ont été étudiées par DIMMICK.

DAVIES et BATEMAN essayèrent d'expliquer les différences de comportement des diverses bactéries et notamment de *Serratia* en présence d'humidité sous vide, après lavage et lyophilisation. Ils établirent une corrélation quantitative entre une sensibilité à 93 % d'humidité et la continuation du métabolisme oxydatif des divers types de bactéries. *Serratia marcescens* perd toute sa consommation endogène d'oxygène

et presque toute possibilité d'oxyder divers substrats. Le glucose et le succinate font exception. Ces différences d'altération du métabolisme, à une humidité de 93 %, liées à des lésions enzymatiques différentes sont attribuées à la labilité des macromolécules hydratées, à leurs environnements locaux différents et à leur sensibilité, aux variations du milieu ambiant (49-7). SPLITTSTOESSER et FOSTER ont insisté eux aussi sur les facteurs annexes, comme conditions déterminantes de la survie des bactéries. Ils notent bien que ce n'est pas l'état d'humidité finale qui importe, mais le maintien de tous les autres éléments protecteurs (209). BÉNÉDICT avait, lui aussi, insisté sur ce fait.

WASSERMAN et HOPKINS en 1957, puis en 1958 apportèrent la preuve que pour redonner vie à des cellules de *Serratia marcescens* conservées par lyophilisation, les solutions de sels divers sont préférables à la réhydratation dans l'eau pure (222-223).

BÉGUET et RAMPON avaient souligné les différences des vitesses de cataphorèse entre *Serratia marcescens* ou ses mutants suivant les conditions physico-chimiques du milieu (12).

KÉTHLEY, FINCHER et COWN essayèrent d'établir l'influence de la température et de l'humidité sur la possibilité de contracter par inhalation des infections à *Serratia marcescens* (121).

FERRY, BROWN et DAMON établirent que les conditions de survie des bactéries dispersées au moyen d'aérosols, pour *Serratia marcescens* notamment, dépendaient de la structure physico-chimique de ces diverses bactéries et leurs travaux permirent de former des hypothèses sur les voies préférentielles d'envahissement de l'organisme selon les divers germes (83).

Ainsi a été également étudiée l'action du rayonnement ultra-violet (226-57-111-98-113), de la lumière du jour (226-110), du rayonnement X (55-56). On observe des mutations ; le glycérol protège *Serratia marcescens* contre le rayonnement X proportionnellement à sa concentration ; le métabolisme oxygéné est fortement perturbé.

Nous verrons plus loin comment les conditions physico-chimiques peuvent influencer la culture de *Serratia*. Une impulsion électronique unique d'une certaine durée est capable d'inhiber, par exemple, une culture de *Serratia marcescens* (56).

Nous verrons aussi que le pouvoir chromogène de *Serratia marcescens* varie selon les conditions physico-chimiques. Des mutants roses, blancs et oranges peuvent être induits aux ultraviolets. La variation de coloration du pigment rouge normal s'explique par blocages génétiques à différents niveaux des voies de biosynthèse du pigment normal.



III. — Caractères cultureux

BIZIO et SETTE étaient parvenus, dès 1820, à cultiver *Serratia* sur milieu solide. En fait, *Serratia* se cultive très facilement sur les milieux les plus usuels et ceci explique qu'elle ait pu colorer une si grande variété de produits.

a) Sur milieu ordinaire :

« La culture se développe rapidement à 37° ; dès la quatrième heure, des ondes moirées apparaissent. Après douze heures, le trouble est intense, homogène. Vers la vingt-quatrième heure, on note un voile fin

et une collerette adhérent à la paroi du tube. La pigmentation débute alors en surface, puis diffuse lentement dans tout le bouillon, vers la profondeur ; progressivement, la teinte fonce, du rose au rouge framboise, en quelques jours, à la température du laboratoire » (MOLLARET et CHAMFEUIL, 159).

DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN, en 1894, avait observé ce développement rapide à 37°, l'apparition d'un voile (épais) avec reflets bleuâtres et verdâtres, le cycle de coloration au bout de quelques jours.

FORTINEAU, en 1904, PANGALOS en 1929 avaient décrit pour la culture sur milieu ordinaire les mêmes étapes de cette croissance suivie de colorations diverses successives.

b) Sur gélose nutritive :

« De fines colonies apparaissent vers la dixième heure, arrondies, lisses, bombées, à bords réguliers, de 0,5 à 1 millimètre de diamètre, blanchâtres, crémeuses. Leur taille augmente ensuite, mais ne dépasse pas 2 millimètres. Généralement, les colonies prennent, après vingt-quatre heures, une teinte rosée qui fonce progressivement vers le rouge tomate, puis framboise. Le pigment ne diffuse pas dans le milieu. » (159).

DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN note que « les cultures ont un aspect terne, blanchâtre ; à la température ordinaire, comme à l'étuve à 37°, elles se colorent quelquefois en rose pâle, mais d'une façon irrégulière ; quelques-unes, cependant, donnent des points presque rouges. »

PANGALOS, en 1929, obtient, après vingt-quatre heures, des « colonies transparentes qui deviennent ensuite gaufrées et dentelées et qui prennent au bout de 3 à 4 jours, un aspect rugueux avec une coloration intermédiaire entre jaune et brique. »

c) Sur gélose molle :

« Ensemencée en piqûre, la culture se développe sur toute la hauteur de la strie, puis, rapidement, diffuse dans toute le milieu (bacilles mobiles) » (MOLLARET et CHAMFEUIL, 159).

« En piqûre dans la gélatine, il se forme très vite un entonnoir de liquéfaction, déjà visible après quelques heures en été ; les jours suivants, la liquéfaction gagne en profondeur et donne un liquide clair, visqueux ; la surface se recouvre d'une « mère » formée de flocons grisâtres ; après 48 heures, la teinte rouge apparaît à la surface, puis des flocons rouges tombent au fond et le liquide se teinte légèrement en rose dans les couches supérieures ; la culture adhère comme une gelée au fil de platine et s'étire en filament » (DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN).

d) Sur gélose profonde Veillon :

« Les colonies se développent dans les zones d'aérobiose et d'anaérobiose, sans production de gaz. Elles sont lenticulaires, pigmentées en surface, non en profondeur. » (159).

e) Sur pomme de terre ordinaire :

« La culture est facile, luxuriante, rapide : il se développe un enduit crémeux, blanchâtre d'abord, puis rouge de plus en plus foncé. La pomme de terre est digérée lentement et un liquide sirupeux, très pigmenté, lie de vin, se collecte au fond du tube de Roux. » (159).

« La pomme de terre est un très bon milieu de culture ; à l'étuve, à

37° ou 39°, la teinte rouge est manifeste en 8 heures et va s'accroissant pendant 48 heures ; à la température ordinaire, elle a d'abord un aspect blanc muqueux, elle rougit à la longue. » (60).

ARONSON et ALDERMAN obtiennent sur pomme de terre des cultures luxuriantes, mais une pigmentation plus tardive.

MARTINEC et KOCUR notent sur pomme de terre la croissance en deux jours de colonies luxuriantes, smooth, d'abord blanches, puis rouges.

f) Sur milieu S.S. :

« Les colonies sont petites, à peine 1 millimètre de diamètre, translucides, arrondies, lisses, à centre légèrement acuminé. La chromogénèse est faible. » (159).

g) Sur milieu E.M.B. :

« L'aspect est assez caractéristique : après vingt-quatre heures, les colonies sont petites, 0,5 à 1 millimètre de diamètre, mais muqueuses, lisses et très bombées. Elles confluent rapidement, en une nappe muqueuse, coulante. La pigmentation est franche, grenat. Les colonies isolées grossissent (3 à 5 millimètres) et prennent un aspect pustuleux avec centre déprimé et bourrelet muqueux. » (159).

h) Sur milieu B.C.P. :

« L'aspect des colonies est très voisin de l'aspect qu'elles ont sur milieu E.M.B., mais la pigmentation est peu marquée : coloration rosée en quarante-huit heures pour certaines colonies seulement. » (159).

i) Sur milieu Sabouraud :

GALE, en 1957, a obtenu des cultures pigmentées (91).

j) Sur milieu de Lowenstein-Jensen :

BROWAYS et KWANTES, partant d'une souche pigmentée sur gélose, et pratiquant systématiquement des repiquages tous les trois jours sur Lowenstein-Jensen, les tubes étant maintenus, couchés, décapuchonnés, en pleine lumière, à 22°, ont obtenu une pigmentation dans un délai de deux à dix jours, soit sur l'ensemble de la culture, soit au niveau des zones localisées. Ils en ont conclu qu'en l'absence de pigmentation, le repiquage sur milieu de Lowenstein-Jensen, favorisant la chromogénèse, peut aider à confirmer le diagnostic qu'ont pu faire suspecter les réactions biochimiques (36).

Nous citerons, pour mémoire, la culture sur sardine à l'huile que DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN entreprit au cours de l'étude bactériologique qu'il consacra à cette épidémie de panaris survenue parmi le personnel d'une conserverie en 1894. Cette culture donna, « à 39°, une belle teinte rouge carminée qui devint plus foncée en vieillissant ».

DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN terminait en constatant que « toutes ces cultures dégagent une forte odeur de triméthylamine » (60).

La température optima et les autres conditions générales de culture ont fait l'objet de nombreuses publications.

A la température ambiante, RUSSEL, en 1952, avait obtenu de belles colonies en 18 heures.

HAWE et HUGUES, en 1954, avaient préconisé 25° comme température optima.

POUR MARKOW, en 1956, cette température était de 26°.

URMENYI, en 1961, expérimenta sur Mac Conkey, à 30°.

L'histoire de *Serratia* tend, en tout cas, à prouver qu'à la température ordinaire, ce germe peut se développer dans les milieux les plus variés : cela va de la farine sanglante du boulanger de Padoue, aux colorations des lacs salés de l'Astrakhan.

BÉGUET et RAMPON ont montré la corrélation qui existait entre l'aspect des colonies de mutants de *Serratia marcescens* et la répartition du liquide entre les colonies et le milieu gélifié.

MAC LEAN et FISCHER établirent, pour les cultures de *Serratia*, la relation entre la consommation d'oxygène et l'utilisation de carbone et d'ammoniaque et cela en fonction de la température (142-143).



IV. — Pouvoir chromosynthétique

Ce pouvoir chromosynthétique si remarquable de *Serratia marcescens*, les fluctuations de ce pouvoir chromosynthétique et les difficultés rencontrées pendant longtemps pour l'identification des variétés achromatiques et des différentes variétés chromatiques enfin, ont évidemment suscité de nombreux travaux. Nous avons retrouvé plus de trente publications directement consacrées à l'étude de la « prodigiosine » et de sa synthèse par *Serratia*.

Dans les grandes séries expérimentales, on relève un pourcentage variable de souches apigmentées :

— La série de DAVIS, EWING, REAVIS de 1957 comporte 34 souches apigmentées sur 50.

— En 1959, les mêmes auteurs, étudiant une série de 115 souches observent 28 fois la production de pigment.

— La série de MARTINEC et KOCUR de 1961 comprend 55 souches pigmentées sur 80.

— La série de BOWAEYS et KWANTES de 1962, comprenant 28 souches repiquées sur Lowenstein, se pigmente dans sa totalité (17 souches présentent la coloration rouge intense du *Serratia*).

Il faut se reporter à l'extraordinaire description que DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN faisait de la culture de *Serratia* pour se rendre compte que, dès 1894, il était apparu que la formation de pigment est très variable selon les conditions de culture. Depuis, BÉGUET, BUNTING, DEWEY et POE, MORGAN, WILLIAMS, CHMURA et PELCZAR, WILLIAMS (235), WILLIAMS (214), MARKS et BOGORAD ont consacré d'importantes études au problème général de la production de prodigiosine par *Serratia*.

Les conditions les plus favorables à la production de pigment sont :

— l'aérobiose,

— la lumière,

— une température qui semble optima vers 30°, avec un minimum à 10° et un maximum à 37°.

— un pH compris entre 6,8 et 7,4, avec minimum à 4,4 et maximum à 9,2 ;

— un degré de salinité (ClNa) compris entre 5 et 7,5 %.

Il semble que le repiquage fréquent des cultures à 37° conduise à la disparition ou à la diminution de la chromosynthèse. Mais cette chromosynthèse est susceptible de réapparaître par exposition de la culture à la lumière et à la température ambiante.

L'oxygénation, le degré d'humidité sont aussi des facteurs qui favorisent la chromosynthèse.

Paradoxalement, il semble que les milieux pauvres (gélatine, pomme de terre) soient plus favorables à la production de pigment.

Il faut rapporter dans le détail les observations de BROWAYS et KWANTES, qui, partant de 28 souches de *Serratia*, dont cinq seulement produisaient de la prodigiosine sur les milieux usuels, pratiquèrent systématiquement des repiquages tous les trois jours sur milieu de Lowenstein-Jensen, en partant de souches apigmentées sur gélose. Les tubes furent maintenus couchés, encapuchonnés, en pleine lumière à 22° (36).

Quatre types de pigmentation furent obtenus :

— pigmentation rouge caractéristique	17 souches
— pigmentation jaune orange	2 souches
— teinte bleutée	5 souches
— teinte chamois	4 souches

Faut-il rattacher cette influence favorable du milieu de Lowenstein à un abaissement de la tension superficielle (BÉGUET, 8) ? Ne serait-ce pas la richesse en fer du milieu (MARCHAL, 145).

Certains autres éléments tels que les ions Ca (234), les ions Mg et PO₃, ainsi que l'asparagine et d'autres acides aminés (173), n'exerceraient-ils pas une influence prépondérante sur cette incontestable augmentation du pouvoir chromosynthétique de *Serratia* dans le milieu de Lowenstein-Jensen ?

Faut-il, enfin, la voir liée à une augmentation de l'activité catalytique nécessaire au mécanisme de production de la prodigiosine (45) ?

Quoi qu'il en soit, il semble raisonnable et facile d'essayer l'étude de la pigmentation sur Lowenstein lorsque les caractères biochimiques nous ont fait suspecter une variété apigmentée de *Serratia*.



On a montré aussi le rôle du rayonnement ultraviolet et de la chlorophylle sur la synthèse de la prodigiosine par *Serratia* (168). WILLIAMS et GREEN (232) obtiennent une variante orange par irradiation des cultures aux ultraviolets. La souche conserve tous ses caractères, mais produit une substance susceptible de provoquer la chromogénèse des espèces devenues achromogènes. Cette substance n'est pas de la prodigiosine. GOES et KAPLAN (94) mettent au point des traitements chimiques des mutations affectant la chromosynthèse de *Serratia* et induites par les rayons ultra-violet.

Le rôle des substances médicamenteuses et des antibiotiques a évidemment attiré l'attention des chercheurs. LECOQ montre que *Serratia* peut perdre sous l'influence de la streptomycine sa faculté chromogène. Il note que ces formes apigmentées, de même que les formes pigmentées que l'on peut retrouver dans leur descendance sont résistantes à la streptomycine. MARCHAL et GIRARD, de 1953 à 1955, puis MARCHAL et RELEVUEUR en 1959 cherchent à vérifier certaines hypothèses concernant le blocage par certains antibiotiques des métaux indispensables au métabolisme pigmentaire (147-149).

WEINBERG et WEIL ont étudié l'influence des antibiotiques et, tout particulièrement, du chloramphénicol, de l'auromycine et de la terramycine sur la formation du pigment par *Serratia marcescens*.

La localisation du pigment dans les germes et la diffusibilité de celui-ci dans les milieux de culture ont fait l'objet d'un certain nombre de travaux.

En 1959, WILLIAMS et TAYLOR avaient trouvé après dislocation de *Serratia marcescens*, que le pigment se localise dans les particules résultant de la dislocation. Il s'agit donc bien d'un pigment contenu dans le corps même des bactéries (214).

En 1960, WILLIAMS et PURSKAYASTHA, reprenant les expériences précédentes, montrent que le pigment est associé à l'hexoseamine, et en concluent que le pigment se localise, comme l'acéthylhexoseamine, dans l'enveloppe cellulaire (186).

Quant au processus de coloration des cultures, il suffit presque de se reporter à la description qu'en faisait DU BOIS DE SAINT-SÉVERIN :

« Une colonie de quarante-huit heures portée sur lamelle et cultivée en cellule, présente de très petits points couleurs rubis régulièrement arrondis et qui grossissent rapidement les jours suivants jusqu'à atteindre 4 à 5 μ ; ils sont alors d'une teinte rose uniforme, avec un point plus foncé à l'intérieur ; le plus souvent, on les trouve isolés, quelquefois deux à deux et alors généralement de volume inégal ; ces corps ne constituent pas une impureté ; on les retrouve dans toutes les cultures sur lamelle ; il est impossible de les isoler et de les colorer ; à la longue, les plus volumineux prennent une forme irrégulière et disparaissent quand on les traite par l'acide azotique ; ce seraient donc tout simplement des amas de matière colorante et des cristaux ; il semble que la matière colorante s'amasse autour du microbe qui la sécrète, retenue par la gangue visqueuse de ce microbe, et se présente sous la forme d'un petit globe adhérent à la bactérie. »

La nature de la prodigiosine, pigment soluble dans l'alcool, faiblement soluble dans l'eau et insoluble dans le chloroforme et l'éther, a suscité elle aussi un certain nombre de recherches.

HUBBARD et RIMINGTON, en 1950 identifient la prodigiosine comme un trypyrril-méthène.

SANTER et VOGEL, en 1956, isolent un précurseur pyrrolique de la prodigiosine.

WILLIAMS, GREEN et RAPOPORT montrent, par analyse chromatographique, que le pigment de *Serratia marcescens* est composé d'une fraction bleue simple et d'une fraction rouge complexe comprenant trois éléments rouges. Les études en infrarouge et les études chimiques montrent que la composante bleue et le complexe rouge sont similaires mais non identiques. Ils diffèrent par leur poids moléculaire (233).

GREEN et WILLIAMS, en 1959, montrent la possibilité de biosynthèse du noyau pyrrole, précurseur de la prodigiosine, par un cycle tricarboxylique « succinate-glycocolle » (97).

CASTRO, CORWIN, WAXHAM et BEILBY, en 1959, identifient la prodigiosine comme le 2-2'-2'' (4-n-aryl-4'-méthoxy-5-méthyl-tripyrrol-méthène). Mais, le produit ayant servi à la détermination de la structure étant de pureté douteuse, ils ne considèrent pas cette structure comme définitivement établie.

En 1960, RAPOPORT et HOLDEN déterminent enfin cette structure (189) :

L'oxydation de la prodigiosine et de son précurseur avec formation de pyrrol-2-carboxamide ayant fait suspecter une liaison 2-2' des noyaux pyrroliques et rendu très vraisemblable une structure pyrrol-dipyrrol-méthène, le précurseur ne pouvait être qu'un aldéhyde méthoxy 2-2' bipyrrol. RAPOPORT et HOLDEN réalisent la synthèse du 4 méthoxy 2-2'

bipyrrol-5-carboxaldéhyde et vérifient l'identité du composé obtenu avec le précurseur biosynthétique de la prodigiosine. La condensation de l'aldéhyde obtenue avec le 2-méthyl-3-amylpyrrol fournit la prodigiosine. Son identité avec le pigment naturel est vérifiée. RAPOPORT et HOLDEN réalisent également, et selon la même technique, la synthèse d'une prodigiosine isomère.



V. — Propriétés biochimiques

a) *Diagnostic biochimique positif :*

Dans le tableau n° 5, nous avons regroupé les résultats obtenus sur trois importantes séries : EWING, DAVIS et RÉAVIS (79) pour une série de 115 souches ; MARTINEC et KOCUR pour une série de 68 souches et, enfin, FULTON, FORNEY et LEIFSON pour une série de 21 souches.

Le nombre total des souches testées varie donc selon les réactions de 21 à 204.

Trois types de réponses ont été obtenues : des réponses positives, des réponses négatives, des réponses à la fois différées et faiblement positives.

N'ont été retenues comme caractéristiques que les séries où se manifeste une nette prédominance, positive ou négative.

Il faut remarquer que la fermentation du glucose avec production de gaz est positive dans 55 % et négative dans 45 % des cas. Pour les réponses positives, la quantité de gaz a toujours été très faible et c'est cette très faible production de gaz dans la fermentation du glucose qui est caractéristique.

Pour les autres glucides que peut fermenter *Serratia*, il n'y a jamais de production de gaz.

La réaction de fermentation des glucides est négative pour la lactose, le rhamnose et la dulcité.

Pour le métabolisme protéique :

Indol et Uréase sont négatifs à 100 % ; quelques réactions font exception pour l'uréase mais sont très faiblement, et au bout d'un très long délai, positives.

Il n'y a pratiquement pas de production de SH_2 , les quelques réactions positives sont, elles aussi, très faibles et ne se produisent qu'après un très long délai. Cette faible positivité ne se manifeste que par un très discret noircissement du papier au sous acétate de plomb sur culture en eau peptonée.

L'urée n'est pas hydrolysée.

La gélatine est liquéfiée dans la presque totalité des cas (194/204). A la température du laboratoire, cette liquéfaction est lente et suivie d'une pigmentation rose ou rouge du liquide. A l'étuve, à 37°, la liquéfaction totale peut être obtenue en 24 heures. Le sérum de bœuf coagulé et le blanc d'œuf coagulé sont digérés plus ou moins rapidement et cette réaction s'accompagne alors de l'apparition d'une pigmentation plus ou moins intense. Le lait enfin est coagulé et digéré.

L. MOLLARET et R. CHAMFEUIL ont insisté sur le fait que le pouvoir protéolytique des souches apigmentées est très diminué (153).

Le pouvoir réducteur est net : réduction des nitrates positive (200/204), alcalinisation du milieu de Simmon au citrate de soude (201/204). La réaction au rouge de méthyl est franchement positive. Enfin, la réaction du Voges Proskauer est négative.

TABEAU 5

Réf. Bibliogr.	80		153		88		Total			Caract. de Réact.	
Nb. de souches testées.	115		68		21		Tests	+	—		+f
Réaction.	+	—	+	—	+	—					
Glucose	115		68		21		204				+
Gaz (glucose)	71	44			4	17	136	75	61		(f)
Lactose	2	49		66	4	17	204	6	83	64	—
Saccharose	114		68		21		204	203		1	—
Maltose	112	1	63		21		204	201	1	2	—
Mannitol	115		68		21		204	204			—
Dulcitol		115		68		17	204		204		—
Rhamnose		115		68		21	204		204		—
Arabinose	1	113		68	4	17	204	5	198		—
Inositol	83	7			21		136	104	7	25	+
Xylose	10	77		62	4	17	204	14	156	28	—
Raffinose	1	112			4	17	136	5	129	2	—
Sorbitol	110	4	67		21		204	198	4	1	+
Salicine	110	2	68		21		204	199	2	3	+
Adonitol	77	13	64		17	4	204	158	17	25	+
Tréhalose	115				21		136	136			+
Cellobiose		22			21		136	21	22	93	+
Glycérol	50				21		71	71			+

Esculine	68	21	17	89	89	+
Levulose		21		21	21	+
Mannose		21		21	21	+
Dextrose		4	17	21	4	—
Erythrol		4	17	21	4	—
Inuline			21	21	21	—
Mobilité		21		136	129	+
M. de Christensen	66	21		204	199	+
Uréase	68		21	204	159	2
Indol	68		21	204	204	45
Rouge de Méthyl			21	136	9	
Voges Proskauer	66		21	183	172	—
SH ₂				204	151	+
Nitrate (réduc- tion)	67	21		204	200	(—)
Sels d'ammoniac/ G.A.				115	114	+
M. de Simmon ..	68	21		204	201	1
Gélatine	68	17	4	204	194	2
Phényl alanine desam.				115	108	+
Malonate				115	110	7
K.C.N.	68			183	181	+
Lysine décarboxy- lase				115	114	1
Arginine déhydro- lase				115	87	+
Ornithine décar- boxyl.				115	112	28
						1
						+

b) *Diagnostic différentiel* :

Il n'y a pas de difficulté pour l'identification des variétés franchement pigmentées. Pour les variétés non pigmentées, il faut procéder systématiquement pour éliminer les diverses bactéries avec lesquelles l'ensemble des réactions précédentes pourrait faire confondre *Serratia*.

a) *Escherichia*, *Shigella*, *Arizona* : Le test I.M.V.I.C. est — — + + pour *Serratia* et cela la différencie de ces trois autres entérobactériaceae. Par contre, ce test pourrait les faire confondre avec les suivants.

b) *Klebsiella*, *Cloacae*, *Hafnia* (tableau n° 6).

TABLEAU 6

Réaction	<i>Klebsiella</i>	<i>Cloacae</i>	<i>Hafnia</i>	<i>Serratia</i>
Gaz (Glucose) ...	+	+	+	faible
Gaz (Inositol) ...	+	—	—	—
Gaz (Glycérol) ...	+	—	+	—
Gaz (Cellobiose) ...	+	+	+	—
Sorbitol	+	+	—	+
Raffinose	+	+	—	—
Arabinose	+	+	+	—
Lactose	+	+	—	—
Malonate	+	+	+	—
Rouge méthyle ..	—	—	+ 37°	—
Voges Proskauer .	+	+	+	+
Gélatine	±	±	—	+
Uréase	+	±	—	—
SH ₂	—	±	—	—
Lysine décarboxylase	+	—	+	+
Arginine déhydrolase	—	—	—	—
Ornithine décarb.	—	+	±	+
Mobilité	—	—	—	+

c) *Proteus mirabilis* (tableau n° 7).

TABLEAU 7

Réaction	<i>Proteus</i>	<i>Serratia</i>
Uréase	—	—
Voges Proskauer	+	+
Rouge méthyle	+	—
SH ₂	+++	—
Mannitol	+	—
A.P.P.	+	—
Lysine décarboxylase	—	+

d) *Aërobacter liquefaciens* (tableau n° 8).

TABLEAU 8

Réaction	<i>A. liquefaciens</i>	<i>Serratia</i>
Arabinose	+	—
Raffinose	+	—
Adonitol	—	+
Glucose (gaz)	+	faible
Glycérol (gaz)	+	—
Cellobiose (gaz)	+	—
Inositol	+	—
Rouge Méthyl	+ 37°	—
	22°	—
Voges Proskauer	+ 37°	+
	+ 22°	+

e) *Aeromonas* (tableau n° 9).

TABLEAU 9

Réaction	<i>Aeromonas</i>	<i>Serratia</i>
Glucose (gaz)	+++	faible
Glycérol (gaz)	+	—
Adonitol	+	±
Inositol	+	+
Sorbitol		+
Arabinose	+	—
Lysine décarboxylase		+
Arginine déhydrolase	+	—
Ornithine décarboxylase		+
Flagelle	1 seul	nombreux

f) *Erwineae* (tableau n° 10).

TABLEAU 10

Réaction	<i>Erwineae</i>	<i>Serratia</i>
Glucose (gaz)	+++	faible
Pigment	bleu ou jaune	rouge ou 0

VI. — Propriétés antigéniques

En 1959, EWING, DAVIES et RÉAVIS consacrèrent une longue étude aux propriétés antigéniques de *Serratia* (79).

Ils préparèrent neuf anticorps pour l'antigène O, avec des bouillons de 4 à 5 heures inoculés avec des colonies lisses sélectionnées et chauffées à 100° C pendant 2 heures et demie.

Ils préparèrent aussi 19 antisérums pour l'antigène H par l'injection de bouillons de culture formolés. Sur ces 19 antisérums, ils n'en conservèrent que 13, car plusieurs étaient en double.

TABLEAU 11

Antigène somatique	Antigène H	Antigène somatique	Antigène H
1	4	(suite)	
1	5	6	2
2	1	6	2
2	2	6	3
2	4	6	8
2	6	6	9
2	(—)	6	10
3	1	6	10
3	12	6	12
4	1	6	immobile
4	2	7	1
4	4	7	10
4	7	8	2
4	12	8	3
5	1	8	8
5	1	8	9
5	2	8	10
5	6	8	(—)
5	8	9	1
5	11	9	(—)
5	13	indéterminé	1
5	immobile	»	5
		»	8
		»	12
		»	(—)

(—) = aucune agglutination avec les antisérums H.

Les 115 souches furent ensuite testées aux anticorps O et aux antisérums H.

Il fut ainsi possible de déterminer le groupe antigénique O de 104 souches avec les neuf anticorps qui avaient été préparés. Il fut de même possible de déterminer l'antigène H de toutes les souches mobiles à l'exception de deux, à l'aide des treize antisérums H. Le schéma que les auteurs donnèrent pour résumer leurs conclusions est donc un schéma provisoire puisque les caractères antigéniques de toutes les souches testées n'ont pu être déterminés (v. TABLEAU 11).

P.V. LIU, voulant, en 1961 vérifier l'hypothèse qu'avait émise STEVENSON, en 1959, que toutes les souches d'*Aëromonas* étaient des formes non pigmentées de *Serratia*, testa une série d'*Aëromonas* et de *Serratia* avec des antisérums préparés à partir d'*Aëromonas liquefaciens*, d'*Aëromonas salmonicida* et, enfin, de *Serratia marcescens*. Les divers représentants de *Serratia*, 15 souches au total, présentèrent des réactions antigéniques extracellulaires homogènes à l'antisérum qui avait été préparé à partir de *Serratia marcescens*. Il en fut de même pour les 2 souches d'*Aëromonas margarita* et la souche de *pseudomonas noctuarum*. Pour les 17 autres souches d'*Aëromonas*, il n'y eut aucune réaction antigénique croisée à l'antisérum *S. marcescens*. Les 15 souches de *Serratia* ne donnèrent, non plus, aucune réaction aux deux autres antisérums (139, 212).

Le tableau n° 12 résume les résultats de cette expérimentation.

TABLEAU 12

	Nb. de souches testées	Nombre de souches réagissant avec :		
		<i>A. Lique.</i>	<i>A. Salmo.</i>	<i>S. Marces.</i>
<i>A. liquefaciens</i> ..	4	3	1	0
<i>A. hydrophila</i> ..	4	4	0	0
<i>A. punctua</i>	4	1	1	0
<i>A. formicans</i> ...	2	2	0	0
<i>A. salmonicida</i> ..	2	0	2	0
<i>A. sp.</i>	3	2	1	0
<i>A. margarita</i>	2	0	0	2
<i>Ps. noctuarum</i> ..	1	0	0	1
<i>S. marcescens</i> ..	6	0	0	6
<i>S. indica</i>	2	0	0	2
<i>S. plymuthica</i> ..	3	0	0	3
<i>S. kiliensis</i>	2	0	0	2
<i>S. marinorubra</i> ..	2	0	0	2

KAUFMANN, avait, en 1954, établi un lien de parenté entre les réactions antigéniques O d'une souche de *Serratia* et celle d'*Escherichia coli* O, groupe 19 a. Il apparut ultérieurement que cette souche de *Serratia* n'était pas une souche typique, mais plus tard, EWING, DAVIS et RÉAVIS établirent une parenté antigénique formelle entre une souche typique

de *Serratia* et *l'Escherichia coli* O, groupe 19 a. Cela permettait de définir un nouveau groupe antigénique somatique pour *Serratia* : le groupe 10.

EWING, DAVIS et RÉAVIS réalisèrent d'autres confrontations antigéniques entre *Serratia* et des espèces diverses. Nous les résumons dans le tableau n° 13.

TABLEAU 13

	Nb. de cultures testées	Nb. de réactions	N° de groupe antigénique de <i>Serratia</i>
<i>A. cloacae</i>	5	1	9
<i>A. liquefaciens</i>	6	1 1 1 3	2 2 et 3 6 et 7 9
<i>A. aerogenes</i>	11	1 1 1	2 et 9 5 9
<i>Hafnia</i>	51	3 3 2	1 1 et 9 9
<i>Aerobacter</i>	67	2 2 2 2 2 1	1 1 et 9 2 2 et 3 5 6 et 7 8
Souches de colibacilles aberrantes	8	0	

Nous devons donc conclure que la structure antigénique de *Serratia* n'est pas entièrement élucidée, mais que les résultats déjà obtenus ont apporté des arguments d'une très grande valeur au délicat problème de classification de ces bactéries.

VII. — Pouvoir pathogène

En 1894, c'est vainement que Du Bois de St-Séverin expérimenta le pouvoir pathogène de cultures pures en bouillon de *Serratia marcescens*.

En 1900, MARX et, en 1903, BARTARELLI, réussissaient à provoquer la mort de souris et de lapins par injections intrapéritonéales d'une très faible quantité de bactéries.

FORTINEAU, en 1904, ayant préparé une toxine par stérilisation des cultures par la chaleur et filtration de celles-ci, à travers des bougies Chamberland, observa des résultats identiques à ceux obtenus par l'injection de bacilles. Le pouvoir pathogène était aussi très nettement établi pour le cobaye, des oiseaux et même des poissons. Il observa des œdèmes, des escharres, une hypothermie très nette et des symptômes nerveux précurseurs de la phase terminale.

En 1913, WOOLSTEIN et MELTZER produisent des lésions pulmonaires hémorragiques et nécrotiques chez des chiens par insufflation de bouillons de culture de *Serratia*.

En 1933, ROSAHN et HU montrèrent le pouvoir pathogène de *S. marcescens* par injection intracrânienne, intrapéritonéale, intraveineuse ou intratesticulaire chez le lapin et la souris.

En 1936, AITOFF, DION et DOBKIEWITZ établirent le pouvoir pathogène de *S. marcescens*, notamment par injection intrapéritonéale chez la souris, le cobaye, le rat ; l'injection intraveineuse tuait le lapin.

En 1943, à partir du liquide céphalo-rachidien d'un malade qui guérit spontanément et très rapidement d'une méningite à *Serratia marcescens*, ARONSON et ALDERMAN observèrent un très net pouvoir pathogène pour la souris, le rat blanc, le hamster, le pigeon ; le cochon d'Inde n'était pas sensible.

En 1952, THOMAS et GOOD décrivirent une réaction de Schwartzman généralisée chez des lapins qui avaient reçu deux injections intraveineuses d'endotoxine de *Serratia marcescens*. Ils notèrent un blocage de la circulation glomérulaire par l'agglutination éosinophile.

Plus récemment, THOMAS, BRUNSON et SMITH, décrivirent les mêmes lésions rénales chez un lapin qui avait reçu une seule injection d'endotoxine de *Serratia marcescens* suivie d'une injection de sulfate de dextrose.

GRABER et TUMBUSCH devaient observer en 1960, une réaction de Schwartzman mortelle chez un grand brûlé victime d'une surinfection à *Serratia*. Ils reproduisirent le même phénomène chez des lapins par deux injections consécutives d'endotoxine ou par une injection d'endotoxine suivie à une demi-heure d'intervalle d'une injection de sulfate de dextrose.

HAWE et HUGUES, en 1954, observèrent la mort de souris blanches douze heures après une injection d'un demi centimètre cube de bouillon de culture de 24 heures.

DAVID et GALE, en 1937, mirent en évidence le pouvoir pathogène de *Serratia marcescens* sur un très grand nombre de souris.

PAPAPANAGIOTOU et ALIGIZAKIS, estimèrent à un chiffre supérieur à 11.000.000 de bactéries, la dose létale pour la souris.

Le pouvoir pathogène des antigènes extracellulaires a été testé par P.-V. LIU par injection sous-cutanée à un lapin de préparations de sérums antigéniques. Il a obtenu des résultats variables selon les souches ayant servi à la préparation. Pour certaines, il n'obtient qu'un léger abcès ou une minime inflammation. Pour les autres, la toxine détermina des lésions hémorragiques et nécrotiques très importantes.

VIII. — Classification

Il ne nous est pas possible de passer en revue la totalité des travaux qui ont été consacrés à cette difficile question. Pendant longtemps, les études biochimiques seules avaient guidé les auteurs dans leurs hypothèses concernant la classification de *Serratia*. Des arguments divers et surtout sérologiques sont venus récemment au secours de la taxinomie. Nous avons vu combien d'inconnues s'opposaient encore à une définition précise de la structure sérologique de *Serratia*.

Dès 1924, BREED R.S. et BREED M. se préoccupaient de la position taxinomique du genre *Serratia* communément connu comme *Bacillus prodigiosus* (25).

En 1944, BORMAN, STUART et WHEELER rattachaient *Serratia* à la famille des entérobactériaceae.

KAUFFMANN, lui-aussi, en 1954, faisait appartenir *Serratia* aux enterobacteriaceae (113).

BREED, dans le *Bergey's Manual of determined bacteriology*, considérait les *Serrateae* comme représentant la tribu 3 de la famille des enterobacteriaceae.

BRISOU, en 1957, de même que TOPLEY et WILSON, KRASSILNIKOV, LEIFSON considèrent *Serratia* comme un des représentants de la tribu 3 des *Pseudomonadaceae*. Cette tribu 3 est celle des *Chromobactereae* qui comprennent, outre *Serratia*, *Chromobacter*, *Flavobacter*, *Empedobacter*, *Xanthomonas*, et *Protaminobacter*. Ils se fondent pour isoler cette tribu sur les caractères pigmentaires, mais aussi, sur les propriétés biochimiques, chimiques, épidémiologiques, pathogéniques et même thérapeutiques. BRISOU propose de grouper toutes ces manifestations sous le terme général de chromobactérioses.

En 1958, lors du Congrès international de Microbiologie, le groupe homogène des *Serrateae* est inclus dans la famille des enterobacteriaceae.

En 1959, EWING, DAVIS, et REAVIS classent *Serratia* avec *Klebsiella* et *Aerobacter* en une tribu dépendant de la famille des enterobacteriaceae. Ils rejettent formellement toute classification basée sur les propriétés pigmentaires des germes.

KAUFFMAN, MARTINEC et KOCUR, LE MINOR se rangent eux-aussi à cette définition taxinomique de *Serratia*.

*
**

IX. — Variétés de *Serratia*

Une quinzaine de types de *Serrateae* ont été décrits. Nous pouvons ainsi citer, outre *Serratia marcescens* :

Serratia indica,
Serratia urinae,
Serratia kilensis,
Serratia plymuthica,
Serratia piscatorum,
Serratia saponaria I et II, etc...

Les principaux travaux consacrés à ce problème des diverses variétés de *Serratia* ont abouti à la notion simple que les *Serratia* ne comprennent qu'une espèce, dont *Serratia marcescens* est le type et les autres des variétés.

MARKOW avait vu *Serratia* dans les bactéries responsables du rancissement qu'on observe parfois pour le savon. Mais, les caractères biochimiques et bactériologiques de ces germes et, en particulier, de *S. saponaria* II, doivent les faire placer en dehors de l'espèce *Serratia*.

BRISOU, qui donne une très grande importance aux propriétés pigmentaires des *Serratia*, avait conclu que seules les deux espèces respectivement dénommées *S. marcescens* et *S. piscatorum* devaient être prises en considération.

MARTINEC et KOCUR, après leur important travail, concluaient, en 1960, que *S. piscatorum*, *S. marcescens*, mais aussi *S. plymuthica* et *S. indica* pouvait être considérés comme synonymes.

EWING, REAVIS et DAVIS ne purent, eux non plus, établir de distinction valable entre *S. marcescens* et *S. indica*.

Seule la variété *kilensis* a pu être considérée comme un élément particulier. Elle doit son nom à sa découverte par BREUNIG en 1888 dans la ville de Kiel. Ceci explique que pendant longtemps, elle ait porté le nom de « *Bacillus kiliensis* ». Ce nom fut transformé par BERGEY, en 1913, en « *Serratia keilensis* » et enfin, en 1957, par BREED en *Serratia kilensis*. EWING montra que cette variété se différenciait de *S. marcescens* par un V.P. négatif. Il en était de même pour certaines souches dénommées *S. indica*, *S. urinae*. EWING pense donc que *S. indica*, *S. urinae* et *S. kilensis* représentent la même variété et ils concluent qu'il n'existe qu'une seule espèce de *Serratia* : *SERRATIA MARCESCENS* et une seule sous espèce ou variété : *SERRATIA MARCESCENS VARIETE KILENSIS*. Cette hypothèse semble confirmée par les travaux de P.V. LILJ.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

L'observation que nous avons présentée, mais aussi un certain nombre de publications, montrent que devant une affection à *Serratia*, une attitude thérapeutique extrêmement rigoureuse doit être adoptée. En effet, longtemps après le début du traitement, se retrouvent des germes dans les prélèvements pathologiques et les rechutes sont certaines chaque fois que, trop tôt, devant une amélioration clinique si importante qu'on conclut à la guérison, est interrompue la thérapeutique. Cette nécessaire longue durée du traitement impose évidemment une sélection particulière des moyens thérapeutiques. L'antibiogramme ou le pouvoir bactéricide ne fournissent que les éléments de ce choix qui rejette obligatoirement tout médicament dont l'emploi prolongé risque de favoriser le pouvoir toxique.

L'observation suivante nous fournit un exemple particulièrement net de la persistance, malgré le traitement, du germe dans les prélèvements pathologiques.

Dans cette observation de septicémie à *Serratia* consécutive à un abcès appendiculaire avec multiples perforations intestinales qui a été relatée par L. HIDDEN (105) et par BROWAEYS et KWANTES (36), nous assistons à la recrudescence de l'état infectieux après un arrêt prématuré du traitement.

Le 26 septembre 1961, Jean-Pierre P., 8 ans, subit une appendicéctomie au Centre Hospitalier de Versailles. Le compte rendu opératoire mentionne une appendicite aiguë suppurée et largement perforée dans le péritoine. Dans le pus appendiculaire sont isolés du streptocoque hémolytique et un « bacille Gram négatif, sensible à la tifomycine », qui sera ultérieurement identifié à *Serratia*.

A partir du 1^{er} octobre, on observe de larges oscillations de la température. Le 11 octobre, la fièvre monte à 40° 1. L'hémoculture est positive à *Serratia*. Le 12, la fièvre est à 40°. On réintervient car un syndrome douloureux subocclusif est apparu. On découvre des abcès avec nombreuses perforations iléales. Un traitement au chloramphénicol, 2 grammes par jour, est mis en train.

Le 19 octobre, on enlève la mèche qui recèle un pus contenant de nombreux bacilles Gram négatifs. Le 24, on enlève le drain. La température reste oscillante, entre 37 et 38°.

Le 30 octobre, on interrompt le traitement antibiotique malgré un hémogramme qui accuse 26.800 leucocytes avec 77 % de polynucléaires.

Jusqu'au 14 novembre, la température reste oscillante, l'état général s'aggrave. Le 14 novembre, un clocher thermique à 40° marque une nouvelle reprise de l'infection. Un abcès sous-phrénique gauche est décelé à l'examen radiologique. Une vomique purulente va drainer cet abcès. Dans le pus, on retrouve *Serratia* associée à des pneumocoques et des colibacilles.

NOMBRE DE RÉPONSES AUX DIVERS MÉDICAMENTS

N° de réf. bibliogr.	Nb. de souches testées	Bactracine	Pénicilline	Néomycine	Chloramphénicol	Autéomycine	Streptomycine	Erythromycine	Polymyxine	Terramycine	Tétracycline	Kanamycine	Néomycine	Colimycine	Trisulfamide	Furadoline
88	21	0	0	21	21	17	18	16	19	15	15				10	10
159	15		0		14	1	4	0	7	1						
176	1				1										0	
91	12		0		12		2	0	0		9	6	6			
91	6															
217	1				1		1									
201	1				1	0	1									
101	1				1											
160	1		0		0		0		1		0	1	0	1		
105	4		0		4		3	0	1	1	1	4	1	3		
Notre cas	1			1					1			1		1		

On reprend le traitement antibiotique (pénicilline, chloramphénicol et colistine) mais cette fois, il ne sera interrompu que devant une stabilisation de l'état général et le retour à la normale de la formule sanguine (53 % de P.N.).

L'enfant quitte, guéri, l'hôpital fin janvier.

A l'inverse, L. HIDEU et BROWAEYS et KWANTES ont rapporté un cas de septicémie *post-abortum* à *Serratia* où la guérison fut obtenue avec un traitement par le chloramphénicol et la streptomycine de huit jours. De ce dernier cas, pourrait probablement être rapprochée l'observation d'ARONSON et ALDERMAN concernant une méningite qui, en 1943, avait évolué très rapidement, et spontanément, vers la guérison.

En 1960, BERNARD et SUTTON rapportèrent un cas de pneumonie avec pseudo-hémoptysie dues à *Serratia* (16).

Une jeune femme, ayant subi une hystérectomie totale pour salpingite chronique, présenta, onze jours après l'intervention, un syndrome pulmonaire aigu avec expectoration « sanglante ». Dans l'expectoration on ne trouva pas d'hématies, par contre, la culture montra la présence de *Serratia*. Le traitement consista en pénicilline et gantrisine. Au bout de quatre jours, la température était revenue à la normale. Le sixième jour, une rechute, avec fièvre, frissons, douleur thoracique, dyspnée, se manifesta. Le douzième jour, un traitement au chloramphénicol, 2 grammes par jour, fut institué.

Au vingtième jour, une culture pure de *Serratia* fut obtenue à partir des crachats. On décela une sensibilité à la kanamycine, à la néomycine et à la polymyxine, et une résistance totale aux autres antibiotiques. Le traitement retenu, en raison de son faible degré de toxicité (kanamycine, 2 grammes par jour) fut substitué au précédent.

Au 34^e jour, on interrompit ce traitement à la kanamycine. Il fallut le reprendre au 45^e jour, car la culture de crachats était redevenue positive. La dernière culture positive fut obtenue le 58^e jour. En suite, les signes cliniques s'améliorèrent et la malade guérit.

Dans le cas de méningite que nous avons nous-mêmes observé, *Serratia* était encore trouvé dans le liquide céphalorachidien de notre malade quatorze jours après le début du traitement.

Ces faits illustrent bien la nécessité de poursuivre pendant un long délai la thérapeutique. Pour choisir cette thérapeutique il faut se baser sur les résultats de l'antibiogramme. Le tableau suivant (n° 14) résume les observations qui ont été faites sur la sensibilité de *Serratia* aux divers antibiotiques.

Mises à part la très nette influence du chloramphénicol et l'absence totale d'action de la pénicilline, la sensibilité des souches de *Serratia* aux antibiotiques est assez variable et le traitement doit se fonder sur les résultats des tests de sensibilité et sur la recherche du pouvoir bactéricide. Ceux-ci doivent être effectués sur la plus grande variété possible d'antibiotiques afin que le choix du traitement puisse tenir compte de la toxicité relative des agents actifs.

La durée du traitement doit être suffisante et elle doit être déterminée par les examens biologiques, la formule sanguine tout particulièrement, car la guérison clinique ne peut être retenue comme un critère suffisant.

CONCLUSIONS

L'histoire de *Serratia marcescens* se divise en deux grandes périodes : une période prépastorienne, obscurantiste, où les réactions populaires sont plus dangereuses que le germe lui-même, une période bactériologique où on assiste à une augmentation rapide du nombre des cas cliniques publiés.

Nous avons eu le privilège d'observer un cas de septicémie à *Serratia marcescens* avec méningite purulente, affection encore très exceptionnelle puisque cette observation porte à six le nombre de méningites à *Serratia marcescens* publiées dans la littérature.

Cette septicémie avec méningite n'a pas posé de problèmes bactériologiques, car l'identification de *Serratia marcescens* semble sans difficultés depuis qu'ont été définis les caractères cultureux, les variations du pouvoir chromosynthétique, les propriétés biochimiques ou même antigéniques.

Cette septicémie avec méningite a, par contre, posé des problèmes cliniques et thérapeutiques et nous avons observé, comme un certain nombre d'auteurs, une très nette dissociation entre la guérison clinique et la guérison biologique. Il est apparu que cette guérison biologique était le seul critère sur lequel nous devions nous fonder pour interrompre notre traitement.

Nous avons fait une revue très complète de la littérature et il apparaît :

- que le nombre des cas cliniques est en très nette augmentation ;
- qu'il s'agit d'affections variées et le plus souvent très graves ; que les septicémies en particulier présentent un degré de mortalité très élevé ;
- que le traitement de ces affections à *Serratia* est difficile et qu'il doit respecter de nombreux impératifs :

- * il sera choisi d'après les tests de sensibilité ou la détermination du pouvoir bactéricide.

- * ces tests seront effectués sur le plus grand échantillonnage possible d'antibiotiques, car le traitement sera long et devra, de ce fait, tenir compte de l'éventuelle toxicité des divers agents actifs.

- * le traitement ne sera interrompu qu'une fois obtenue la certitude biologique de la guérison.

Il apparaît aussi que les techniques de laboratoire mises au point depuis dix ans permettent désormais d'identifier facilement *Serratia*. Les publications prédominant dans la littérature américaine, une synthèse en langue française entraînerait certainement une augmentation du nombre des affections à *Serratia*.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 AITOFF M., DION M. et DOBKOVITCH H. — *Bacillus prodigiosus* pathogène pour les animaux : Endotoxine et réaction de SCHATZMANN. *Compte rendu Soc. biol.*, **123**, 375-376, 1936.
- 2 ARONSON J. D. et ALDERMAN I. — Occurrence and bacteriologic characteristics of *Serratia marcescens* from case of meningitis. *J. Bacter.*, **46**, 261-267, sept. 1943.
- 3 AYRES J. C. et TAYLOR B. — *Effect of temperature on microbial proliferation in shell eggs.*
- 4 BAHADUR et DUBE. — Study of 2,3 butanediol formation by *Serratia marcescens*. *Arch. Mikrobiol.*, **32**, 16-19, 1958.
- 5 BAHADUR K. et DUBE J. N. — Eine Untersuchung über die Bildung von 2,3-Butanediol in Kulturen von *Serratia marcescens* mites Verwendung verschiedener. Kohlenhydrate als Kohlenstoffquelle. (Formation de 2,3-butanediol dans des cultures de *Serratia marcescens* à partir de divers glucides servant de sources de carbone). *Biochem.*, 2, 1959, **331**, 375-376.
- 6 BARNUM D. A., TACKERY E. L. et FISH N. A. — An outbreak of mastitis caused by *Serratia marcescens*. *Canadian Journal Comp. Med.*, 22, 392-395, 1958.
- 7 BATEMAN et coll. — Relative humidity and the killing of bacteria the survival of damp *Serratia marcescens* in air. *Applied Microbiology*, Baltimore, **9**, 567-571, 1961.
- 8 BÉGUET M. — Sur les conditions d'apparition du pigment dans les cultures de *Bacillus prodigiosus*. *Compte rendu Soc. de Biol.*, 1928, **48**, p. 937.
- 9 BÉGUET M. — *Annales Institut Pasteur*, **85**, 394, 1953.
- 10 BÉGUET M. — Etude comparative de 32 mutants de *Bacillus prodigiosus* obtenus expérimentalement. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, **34**, 181, 1956.
- 11 BÉGUET M. et RAMPON R. — Sur les causes de l'aspect superficiel des colonies de mutants de *Bacillus prodigiosus*. *Arch. Inst. Past. d'Algérie*, **36**, 159-164, 1958.
- 12 BÉGUET M. et RAMPON R. — Etude des différences de vitesse de cataphorèse entre *B. prodigiosus* et ses mutants et suivant les conditions physico-chimiques du milieu. *Arch. de l'Inst. Past. d'Algérie*, **38**, 331-348, 1960.
- 13 BENEDICT R. — Preservation of microorganisms by freeze drying 1°-cell supernatant Naylor-Smith solution and salts of various acids as stabilizers for *Serratia marcescens*. *Applied Microbiology* Baltimore, **6**, 401-407, 1958.
- 14 BERENCSI G. — *Biochem.*, **306**, 150, 1940.
- 15 BERGEY'S. — *Manual*, Tindall, Ed., London, 231, 1948.
- 16 BERNARD L. A. et SUTTON W. C. — Infection due to chromobacteria. *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, **105**, 311, 1960.
- 17 BERTARELLI E. — Untersuchungen und Beobachtungen über die biologie und Intrabronchial Insufflation of *Bacillus prodigiosus*. *Zentralb. Bakt. Parasitenk., Orig.*, **34**, 193-312, 1903.
- 18 BIZIO Bartolomeo. — *Biblioteca Italiano o sia Giornale di Letteratura, Scienze e Arti*, 1823. Appendice, tomo **30**, Anno 8, Aprile Maggio e Giugno, 275-295. Littera di Bartolomeo Bizio al Chiarissimo Canonico Angelo Bellani sopra il fenomeno della polenta porporina.
- 19 BIZIO Bartolomeo. — *Opusculi chimicofisici*, Tomo **1**, Parte 2 : *Richerche e Spiegazioni di alcuni fenomeni*, Articolo 1, 261-298, 1827. Giuseppe ANTONELLI VENEZIA : « Del fenomeno della polenta porporina. »

- 20 BIZIO Bartolomeo. — *C.R. Acad. Sci. Paris*, **18**, 951, 1844. Sur une altération de pain causée par le développement d'un cryptogame ; observation faite il y a très longtemps d'un phénomène qui rentre dans la classe de ceux sur lesquels MOSER a appelé l'attention.
- 21 BOECKHOUT F. W. J. et OTT DE VRIES J. J. — Ueber einem neuen chromogenen Bacillus. *Zentral. Bibl. f. Bakt.*, **4**, 487, 1898.
- 22 BORMAN E. K., STUART C. A. et WHEELER K. M. — Taxonomy of the family Enterobacteriaceae. *J. Bact.*, **48**, 351, 1944.
- 23 BLACK M. E. et SHAHAN J. — *Bacillus violaceus*. Infection in human being. *J.A.M.A.*, **110**, 1270-1271, April 16, 1938.
- 24 BÖHLCK. — Ueber eine prodigious Infektion. *Arztl. Wochschr.*, **11**, 19, 1956.
- 25 BREED R. S. et BREED M. — Les types d'espèces du genre *Serratia* communément connu comme *B. prodigosus*. *Journal of Bacter.*, **9**, 577-644, 1924.
- 26 BREED R. S. et BREED M. E. — The genus *Serratia bizio*. *Zentral. Bibl. f. Bakt.*, **II**, Abt., **71**, 435, 1927.
- 27 BREED R. S., MURRAY E. G. D. et HITCHENS A. P. — *Bergey's Manual of determinative bacteriology*, ed. 6, Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1948.
- 28 BREED R. S. Editor. — *Bergey's Manual of determinative bacteriology*, Ed. 7, Baltimore the Williams and Wilkins Company, 1957.
- 29 BREUNIG J. — Bakteriologische Untersuchung des Trinkwassers des Stadt Kiel. *Diss. Kiel*, 1888.
- 30 BRISOU J. — Contribution à l'étude de la systématique des *Pseudomonadaceae*. *Ann. Inst. Pasteur*, **93**, 397-404, 1957.
- 31 BRISOU J. — Etude de quelques *Pseudomonadaceae*. Classification. *Thèse de Sciences*, Paris, 1958, 214 pages.
- 32 BRISOU J. — Les *Chromobactereae* en pathologie humaine : Chromobactérioses humaines. *Rev. Path. Gen. et Phys. Clinique*, **695**, 211-231, 1958.
- 33 BRISOU J. — Les *Chromobactereae* en pathologie humaine : Chromobactérioses humaines. *Rev. Path. Génér.*, **58**, 211-232, 1958.
- 34 BRISOU J. — Position taxonomique des *Serratia*. *Bull. Ass. Dipl. Microbiol. Nancy*, **77**, 14-21, 1960.
- 35 BRISOU. — Les chromobactérioses en clinique humaine. *Sem. Prof. Med. Soc.*, **36**, 1232-1233, 1960.
- 36 BROWAEYS et KWANTES. — Diagnostic bactériologique des *Serratia* (à propos de deux cas). *Annales de biologie clinique*, **20**, 353-358, 1962.
- 37 BRUMFITT W. et HEPTINSTALL R. H. — Experimental pyelonephritis : the relationship of bacterial virulence to the establishment of the renal lesion. *Brit. J. Exp. Path.*, **41**, 552-558, 1960.
- 38 BRUNNER D. W. — Identific de 1. *Serratia M.* sur 676, cultures de bacilles entériques chez des animaux. *Cornell. Vet.*, **47**, 491, 1957.
- 39 BUNTING M. J. — A description of some color variants produced by *Serratia marcescens*. Strain, 214, *J. Bact.*, **40**, 57, 1940.
- 40 BUTTIAUX R. — L'analyse bactériologique des eaux de consommation. Flammarion Ed. Paris, 1948.
- 41 CAPPONI M., SUREAU O., LE MINOR L., DREAN D. et VO THANN. — Contribution à l'étude des Salmonelles du Centre Vietnam. *Bull. Soc. path. exot.*, **49**, 796, 1956.
- 42 CARTWRIGHT N. J. — Serratamic acid, a derivative of L. Serine produced by organisms of the *Serratia* group. *Bioch. J.*, **60**, 238, 1955.
- 43 CASTRO A. J., CORWIN A. H., WAXHAM F. J. et BEILBY A. L. — Products from *Serratia marcescens*. *J. org. Chem.*, **24**, 455-459, 1959.
- 44 CHMURA et PELCZAR. — Enhancement of pseudomonad pigment production by « Senat-marc ». *J. Bact.*, **77**, 518-519, 1959.
- 45 CRICHTON P. U. et LAZARUS A. S. — The relationship between prodigiosin production and catalase activity. *J. Bact.*, **56**, 375, 1948.
- 46 CURTIN M. — Otorrhée chronique due au *Bacillus prodigosus*. *Ann. Otolaryng.*, **68**, 738, 1951.
- 47 CUTIN et SAPUPO. — *Rev. Paul. Méd.*, **39**, 358, 1951

- 48 DARASSE H., MAZAUD R., GUIDICELLI J., CAMAIN R. — Un cas humain mortel d'infection a chromobactérium violaceum (septicémie et multiples abcès hépatiques). *Bull. Soc. Path. Exot.*, **48**, 704, 1955.
- 49 DAVIES N. S. et BATEMAN. — Relative humidity and the killing of bacteria. *J. Bact.*, **80**, p. 580-584, 1960.
- 50 DAVIS B. R., EWING W. H. et REAVIS R. W. — The biochemical reaction given by members of the *Serratia* group. *Internat. Bull. Bact. Nomen Taxon*, **7**, 151, 1957.
- 51 DAVIS B. R. et WOODWARD J. M. — Some relationships of the somatic antigens of a group of *Serratia* cultures. *Canad. J. Microb.*, **3**, 591, 1957.
- 52 DELPY L.-D., BÉRANGER G. et KAWEH M. — Méthode de numération des bactéries vivantes. *Ann. hist. Pasteur*, **91**, 112-114, 1956.
- 53 DÉOM J. et MORTELMANS J. — Etude d'une souche pathologique de *Serratia marcescens*. *Rev. Immunol.*, Paris, **17**, 394, 1953.
- 54 DEWEY B. T., POÉ Ch. F. — Recherche sur les milieux électifs à la formation du pigment de *Serratia marcescens*. *J. Bact.* **45**, 495, 1943.
- 55 DEWEY. — Effect of glycerine on the X ray sensitivity of *Serrat. marces*. *Nature* (Lond.), **187**, 1008-1010, 1960.
- 56 DEWEY et BOAG. — Inactivation von Bakterien mittels eizelner Electronenimpulse (inactivation de bactéries par une impulsion électronique). *Z. Naturforsch.*, 15 b, 372-374, 1960.
- 57 DIMMICK. — Delayed recovery of airborne *Serratia marcescens* after short time exposure to ultra violet irradiation. *Nature* (Lond.), **187**, 251-252, 1960.
- 58 DIMMICK. — Characteristics of dried *Serratia marcescens* in the airborne state. *Journ. of Bacteriology*, **80**, 289-296, 1960.
- 59 DOANE. — Bacterial pathogens of scolytus multistriatus. Marsham as related to crowding. *J. insect. Path.*, **2**, 24-29, 1960.
- 60 DUBOIS DE ST-SÉVERIN. — Panaris des pêcheurs et microbes rouges de la sardine. *Ann. Inst. Pasteur*, **8**, 152-160, 1894.
- 61 DUBOS R. J. — *Bacterial and Mycotic Infections of Man*, Ed. 2, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1952.
- 62 DUBOS R. J. et SCHAEGLER R. W. — Effect of nutrition on the resistance of mice to endotoxin and on the bactericidal power of their tissues. *J. Exp. Med.*, **110**, 935-950, 1959.
- 63 DUMAS J. — *Traité de bactériologie médicale*, Flammarion Ed., 1951.
- 64 DURAN RAYNALS, CLAUSEN H. J. — A contagious tumor like condition in the Lizard (*Anolis equestris*) as induced by new bacterial species *Serratia audium*. *J. Bact.*, **33**, 369, 1934.
- 65 Editorial of J.A.M.A. — Infection due to chromobacteria. *Editorial J.A.M.A.*, **148**, 56, Jan. 5, 52.
- 66 Editorial of *Lancet*. — Chromobacterial infections. **2**, 617, 1952.
- 67 EHRENBERG Chr. G. — Bericht ü. d. z. Bekanntmachung geeigneten Verhandlungen d. Klg preuss. Akad. d. Wissenschaften, Oktober, 349-353, 1848.
- 68 ERHLICH R. — Juduced filament formation and color variations in a strain of *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **68**, 572, 1954.
- 69 ELINGE. — Status of the genus chromobacterium. *Internat. Bull. of Bact. Nomen Taxon*, **7**, 37, 1957.
- 70 EMILI H. — Perviousness of the underground course of the river Dobra for b. *Serriata marcescens*. *Higiejena* (résumé en Anglais), **8**, 39-43, 1956.
- 71 ERIKSEN K. R. — Generalised infektion, med *Serratia marcescens*. *Ugesk. Laeger*, **122**, 442, 1960.
- 72 EVANS D. O., MILES A. A. et NINEN S. S. F. — *Brit. Exp. Path.*, **29**, 20, 39, 1948.
- 73 EWING W. H., TANNER K. E. et DENNARD D. A. — The Providence group. an intermediate group of enteric bacteria. *J. Infect. Dis.*, **94**, 134-140, 1954.
- 74 EWING W. H., EDWARDS P. R. — *Identification of Enterobacteriaceae*. Burgess Ed. (Minneapolis U.S.A.), 1955.
- 75 EWING W. H., EDWARDS P. R. et FIFE N. A. — Naver biochemical methods in the recognition of *shigellae* and *salmonellae*. *Am. J. Med. Technol.*, **22**, 28, 1956.

- 76 EWING W. H., TATUM H. W., DAVIS B. R. et REAVIS R. W. — Studies on the serology of the *Escherichia coli* group. C.D.C. Monograph Communicable Disease Center, Atlanta Georgia, 1956.
- 78 EWING W. H., DAVIES B. R. et REAVIS R. W. — Phenylalanine and malonate media and their use in enteric bacteriology. *Public Health Laboratory*, **15**, 153-167, 1957.
- 79 EWING W. H., DAVIS B. R. et REAVIS R. W. — C.D.C. monograph. (C.D.C. laboratory manual) U.S. department of Health, Education and Welfare. *Public Health Service*. Bureau of State Service. Communicable Disease Center Atlanta Georgia. July, 1959.
- 80 EWING W. H. et EDWARDS P. R. — The principal divisions and groups of Entéro bacteriaceae and their differentiation. *Int. Bull. bact. Nomencl. tax.*, **10**, 1 à 12, 1960.
- 81 FALINA N. N. — The antimicrobial spectrum of the antibiotic produced by *Bacillus prodigiosus*. *Antibiotiki* (en russe, résumé en Anglais), **3**, 23-28, 1958.
- 82 FAYOT-PETITMAIRE M., SIMON J., HIDDEN L. — Septicémie post-abortum a *Serratia marcescens*. *Gaz. Méd., France*, **70**, 675-680, 25-2-1963.
- 83 FERRY R. M., BROWN W. F. et DAMON E. B. — Studies of the loss of viability of stored bacterial aerosol. Death rater of several non-pathogenic organisms in relation to biological and structural characteristics. *J. Hyg. (Lond.)*, **56**, 125-150, 1958.
- 84 FORTINEAU L. — *Erythrobacillus pyosepticus* et bactéries rouges. *Thèse Fac. Médecine de Paris*, 164 pages, 1904.
- 85 FORTINEAU L. — L'Erythrobacillus pyosepticus et les bactéries rouges. *Bull. Inst. Pasteur*, **3**, 13, 1905.
- 86 FOURNELLE H. J., DAY E. et PAGE W. B. — Experimental ground water pollution at Ankorage Alaska. *Publ. Hlth. Rep.* (Wasls), **72**, 203-209, 1957.
- 87 FULLER A. T. HORTON J. M. — Marcescin and Antibiotic substance from *Serratia marcescens*. *J. Gen. Mikrob.*, **4**, 417, 1950.
- 88 FULTON M., FORNEY C. E. et LEIFSON E. — Identification of *Serratia* occuring in man and animals. *Canad. J. Microb.*, **5**, 269, 1959.
- 89 GALE D. et ELBERG S. S. — Studies on Enhancement of bacterial infection by hog gastric mucin. *J. Infect. Dis.*, **91**, 50-62, July-August 1952.
- 90 GALE D. et LORD et DURHAM M. C. — Over growth of *Serratia marcescens* in respiratory tracts, simulating hemoptysis. *J. Amer. Med. Ass.*, **164**, 1328, 1957.
- 91 GALE D. et SONNENWIRTH Ph. — Frequent human isolation of *Serratia marcescens*. Bacteriological and Pathogenicity Studies of Twelve strains of *S. marcescens* recovered from nine Patients during a six month period. *Arch. of Internal. Medecine*, **109**, pp. 414-421, avril 1962.
- 92 GASTINEL P. — *Précis de Bactériologie Médicale* (2^e édition), 1957, Masson Ed.
- 93 GILMAN J. P. — Studies on certain species of bacteria assigned to the genus chromobacterium. *J. Bact.*, **65**, 48, 1953.
- 94 GOES E. et KAPLAN R. W. — Elektive Wirkung von Nachbehandlungen mit Chemikalien auf die UV-induzierten Farbmutationen von « *Serratia* ». C.V. (Action élective d'un traitement ultérieur par les substances chimiques sur les mutations affectant la coloration et induites par les U.V. chez *Serratia*). *Naturwissenschaften*, **46**, 335-336, 1959.
- 95 GRABER, TUMBUSCH, RUDNICKI et VOGEL. — Generalized Shwartzman like reaction following *Serratia marcescens*. Septicemics in a fatal burn. *Surg. Gynec. Obstet.*, **110**, 443-450, 1960.
- 96 GRAMENITSKAJA V. G. et GROUCHVITSKI I. V. — Action du « Jen-Cheng » sur les microorganismes. *Mikrobiologija* (russe résumé anglais), **25**, 221-226, 1956.
- 97 GREEN J. A. et WILLIAMS R. P. — Evidence for a tricarboxylic acid cycle in *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **78**, 336-342, 1959.
- 98 GRIFFIN C. W. et PELCZAR M. J., Jr. — Conditions affecting the viability of airborne *Serratia marcescens* exposed to near U.V. *Bact. Proc.*, **6**, **24**, p. 33, 1958.
- 99 GUREVITCH J. et WEBER J. — A strain of *Serratia* isolated from urine. *Am. J. Clin. Path.*, **20**, 48, 1950.

- 100 HAMON Y. et PÉRON Y. — Etude de la propriété bactériocigène dans le genre *Serratia*. *Ann. Inst. Past.*, **100**, 818, 21, 1961.
- 101 HAWE A. J. et HUGUES M. H. — Bacterial endocarditis due to *Chromobacterium prodigiosum*. *Brit. Med. J.*, **1**, 968, 1954.
- 102 HEIMPEL et WEST. — Notes on the pathogenicity of *Serratia marcescens*. Bizio for the cockroach *Blattella germanica*. *Can. J. Zool.*, **37**, 169-172, 1959.
- 103 HERMAN C., LICHTSTEIN H. C. et VAN DE SAND V. F. — The antibiotic activity of violacein, prodigiosin and phthiocol. *J. Bact.*, **52**, 145, 1946.
- 104 HERNANDEZ-MARCHANT, OYARCE-ROJAS et ARCAYA. — Syndrome del panal rojo infection por *Serratia marcescens*. (Le syndrome des couches rouges. Infect. à *Serratia marcescens*). *Revista Chilena de Pediatría*, **31**, 335-339, 1960.
- 105 HIDDEN Louis. — A propos de deux observations de septicémies à *Serratia marcescens* dont une *post-abortum*. Thèse Paris, in-8°, 107 p., 1962 (n° 320).
- 106 HUBBARD R. et RIMINGTON C. — The biosynthesis of Prodigiosin, the tripyrrole-methene pigment from *Bacillus prodigiosus*. *Biochem. J.*, **46**, 220, 1950.
- 107 HUGH R. et LEIFSON E. — The taxonomic significance of fermentative versus oxidative metabolism of carbohydrates by various gram negative bacteria. *J. Bact.*, **66**, 24, 1953.
- 108 International Subcommittee on Enterobacteriaceae, 1958. Report to the VII International Congress of Microbiology. *Internat. Bull. Bact. Nomen. Tax.*, **3**, 25-70.
- 109 KABELIK J. — *Praha. Bakteriologická technika drobnohledna*, 1925.
- 110 KAPLAN R. W. — Mutations by photodynamic action in *Bacterium prodigiosum*. *Nature*, **163**, 573, 1948.
- 111 KAPLAN R. W. et KAPLAN Charlotte. — Influence of water content on UV induced S mutation and killing in *Serratia*. *Exp. Cell. Research*. New-York, **11**, 378-392, 1956.
- 112 KAPLAN R. W., WINKLER U. et WOLF-ELLMAUER H. — Induction et Reversion of C-mutations by irradiation of the extracellular x-phage of *Serratia*. *Nature* (London), **186**, 330-331, 1960.
- 113 KAUFFMANN F. — *Enterobacteriaceae*, 2^e éd., Munksgaard Ed., Copenhagen, Denmark, 1954.
- 114 KAUFFMANN F. — On the principles of classification and nomenclature of Enterobacteriaceae. *Intern. Bull. Bact. Nomen. Taxon.*, **9**, 1-6, 1959.
- 115 KAUFFMANN F. — Definition of genus and species of Enterobacteriaceae. *Intern. Bull. Bact. Nomen. Taxon.*, **9**, 7-8, 1959.
- 116 KAUFFMANN F. — The species definition in the family of Enterobacteriaceae. *Internat. Bull. Bact. Nomen. Taxon.*, **1**, 5-6, 1961.
- 117 KEEFER C. S. — Alterations in normal Bacterial Flora of man and secondary Infections during antibiotic therapy. *Am. J. Med.*, **11**, 665-666, déc. 1951.
- 118 KELLY Margaret G., SMITH Norman H. et RALL David P. — Effect of incubation with rabbit serum on toxicity and tumor necrotizing action of polysaccharide from *S. marcescens*. *American Journ. of Physiology*, **188**, p. 563, 1957.
- 119 KETHLEY T. W., FINCHER E. L. et COWN W. B. — A system for the evaluation of aerial disinfectants. *Appl. Microbiol.*, **4**, 237-243, 1956.
- 120 KETHLEY T. W., FINCHER E. L. et COWN W. B. — Correlation between aerial death rate and growth response of captured airborne *S.M. Bact. Proc.*, **95**, 55, 1958.
- 121 KETHLEY T. W., FINCHER E. L. et COWN W. B. — The effect of sampling method upon the apparent response of airborne bacteria to temperature and relative humidity. *J. Infect. Dis.*, **100**, 97-102, 1957.
- 122 KHINCHUK A. G. — *Bacillus prodigiosus* isolated in pyelitis. *Rev. Microb. Epidem. et Parasit.*, **9**, 112, 1930.
- 123 KLEIN F. — On an infection of food stuffs by *Bacillus prodigiosus*. *J. Pathol. Bacteriol.*, **2**, 217, 1894.
- 124 KONDRATYEEVA et VINOGRADOVA. — Le *Bacillus prodigiosus* comme antagoniste microbien chez les porteurs de germes diphtériques. *Voprosy/Pediatrici*, **19**, n° 5, 47-51, 1951.
- 125 KOURILSKY. — Etude expérimentale de l'infection des muqueuses respiratoires avec le *Bacillus prodigiosus*. *Arch. Inst. Pasteur Hellen.*, **1**, 43, 1955.

- 126 KRASILNIKOV N. A. — Moskwa. *Opredelitel bakterij. i : akninomycetov*, 1949.
- 127 KUROCHKIN. — On the cause of reddening of salt water in some salt lakes. *Mikrobiologija*, **29**, 422-427, 1960. (En russe, résumé en anglais).
- 128 KWAPINSKI J. — Pathogenic properties of *Serratia*. *Polski. Tygod. Lek.*, **10**, 891, 1955.
- 129 KWAPINSKI J. et PIETRASKIEWICZOWA H. — Zmienneosc. Barwikotworcza. *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*. *Med. Dosw. Mikrobiol.*, **5**, 159, 1953.
- 130 LAIGNEL-LAVASTINE. — *Histoire générale de la Médecine, de la Pharmacie, de l'Art Dentaire et de l'Art Vétérinaire*, Albin Michel Ed., Paris, 1931.
- 131 LECOCQ E. — Pigmentation de S.M. et streptomycine. *Ann. Inst. Pasteur*, **95**, 187-193, 1958.
- 132 LEHMANN K. B. et NEUMANN R. V. — *Bakteriologische Diagnostik* (München), 1886.
- 133 LEIFSON E. — Characteristics and Taxonomy of species of genus chromobacterium (Chicago). *Bact. Proc.*, **60**, 1956.
- 134 LEIFSON. — Morphological and physiological characteristics of the genus chromobacter. *J. Bact.*, **72**, 393, 1956.
- 135 LE MINOR LÉON. — *Le diagnostic de laboratoire des entéro-bactéries*, 1959. Ed. de la Tourelle, Saint-Mandé (Seine).
- 136 LÉVY J. — Meningitis due to *Serratia marcescens*. *Harcfuah*, 42-88, 1952.
- 137 LÉVY et ZAKS J. — *Chromobacterium prodigiosus*. *Brit. M.J.*, **1**, 1441, 1954.
- 138 LEY J. DE. — The hexosemonophosphate oxidative route in microorganisms. *Proc. Third. Int. Congr. Biochem.*, Bruxelles, 182-184, 1955.
- 139 LIU. — Observations on the specificities of extracellular antigens of the genera *Aéromonas* and *Serratia*. *J. Gen. Microbiol.*, **24**, 145-154, 1961.
- 140 LO PRESTI J. M., KAUFMAN P., OLSHAKER B., ROSS S. et STEVENS S. — The use of chloramphenicol in the treatment of infections of the urinary tracts in childhood ; special report. *Clinic Proc. Child. Hosp. Wash.*, **6**, 177, 1950.
- 141 MACÉ. — *Traité de Microbiologie*, 1 vol., Paris, 1901.
- 142 MAC LEAN D. J. et FISHER K. C. — The relation between oxygen consumption and the utilisation of ammonia for growth in *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **54**, 599, 1947.
- 143 MAC LEAN D. J. et FISCHER K. C. — The Extra oxygen consumed during growth of *Serratia marcescens* as a function of the carbon and nitrogen sources and of temperature. *J. Bact.*, **58**, 417, 1949.
- 144 MALLIGO J. E., PARR L. W. et ROBBINS M. L. — *J. of Bact.*, **70**, 498, 1955.
- 145 MARCHAL J.-G. et BALDO S. — Influence de certaines substances organiques à chaîne fermée sur la chromogénèse de *Serratia marcescens* et *Bacillus violaceus*. *Trav. Lab. Microbiol.*, Nancy, 192, 1953.
- 146 MARCHAL J.-G. — Rôle du fer dans la pigmentation de *Serratia marcescens*. *Travaux Lab. Microb.*, Nancy, fasc. **19**, 1952.
- 147 MARCHAL J.-G. et GIRARD T. — Contribution à l'étude de la genèse des pigments bactériens. Influence de l'hydrazide de l'acide isonicotinique sur la chromogénèse de *Serratia marcescens* cultivé en milieu synthétique contenant du glycolle et de la glycyl-1-leucine comme source d'azote. *Travaux Lab. Microbiol.*, Nancy, 34-55, **18**, 132-144, 1953.
- 148 MARCHAL J.-G. et GIRY J.-P. — Prodigiosine et fer. L'analyse polarographique révèle la présence de fer dans la prodigiosine. *Trav. Lab. Microbiol.*, Nancy, **19**, 87-94, 1959.
- 149 MARCHAL J.-G. et RECEVEUR P. — Antibiotiques et chromagénèse. Action de l'érythromycine. *Trav. Lab. Microbiol.*, Nancy, **19**, 101-106, 1959.
- 150 MARKOW W. — *Serratia*, *Saponaria* I et II, schädliche Bakterien in der Seife. *Zentral. Bibl. f. Bakt.*, II Abt., **110**, 26, 1956.
- 151 MARKS G. S. et BOGOARD. — Studies on the biosynthesis of prodigiosin in *Serratia marcescens*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (Washington), **46**, 25-28, 1960.
- 152 MARQUIS R. E. et GERHARDT P. — Polymerized organic salts of sulfonic acids used as dispersing agents in microbiology. *Appl. Microbiol.*, **7**, 105-108, 1959.

- 153 MARTINEC T. et KOCUR M. — The taxonomic status of *Serratia marcescens* Bizio. *Int. Bull. Bact. Non. et Taxon.*, **10**, 247-254, 1960 ; **1**, 7-12, 1961 ; **3**, 87-90, 1961.
- 154 MATHEWS Micheline-M. — White mutants of *Serratia marcescens* a Study of physiological and morphological characteristics. *Journ. of Heredity Baltimore*, **47**, n° 2, 85-87, 1956.
- 155 MELO Pietro. — Memoria sulla polenta rossa. *Giornale dell'italiana letteratura del Da Rio*, **49**, 333-341, Padova, Fascicolo 2, 1818, 1819.
- 156 MITTWER T. — Semiquantitative evaluation of the Gram reaction. *Science*, **128**, p. 1213, 1958.
- 157 MITTWER T. et BARTHOLOMEW J. W. — Investigation of the role of sulphhydryl groups in bacteria in relation to the Gram stain. *J. Bact.*, **72**, 337-339, 1956.
- 158 MOELLER V. — Simplified tests for some amino acid decarboxylases and for the arginine dihydrolase system. *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, **36**, 158, 1955.
- 159 MOLLARET L. et CHAMFEUIL R. — Apparition du germe *Serratia* en pathologie humaine. Etude microbiologique de 15 souches. *Ann. Inst. Pasteur*, **94**, 643-653, 1958. (Soc. franç. de microb., séance du 9-1-1958).
- 161 MONTAGUE C. — Coloration rouge des substances alimentaires par la présence du *Monas prodigiosa* (séance du 28 juillet 1852). *Bull. Soc. Nat. et Cent. d'Agric. Paris*, **7**, 527-530, 1853.
- 162 MORGAN E. N. et TANNER E. M. — *Prodigiosin*. *J. Chem. Soc.*, 3305, 1955 (sept.).
- 163 MORTELMANS, — Personal Communication [noté par Fulton (77)]. Mortelman stated that Chambon in Vietnam isolated *Serratia* from the blood of a febrile soldier.
- 164 MOSE J. R. et POTSCH A. — Ueber biologische und bacterio statische ligenschaften den Prodigiosius und Violaceius. *Arch. Hyg.*, **138**, 52, 1954.
- 165 MURPHY et DONALD H. — *Proteus, Pseudomonas et Achromobacter. septicemia* as complication of choninfection in anatomically predisposed urinaires tarcts. *Urol.*, **85**, 672, 1961.
- 166 NIKITIN D. I. — The role of microorganisms in the dissolution of hardly soluble calcium compounds. *Izvest. Akad. Naouk.*, S.S.S.R. (Ser. biol.), **1**, p. 118-122, 1959 (en russe, résumé en anglais).
- 167 NIKODEMUSZ. — Utilisation de différents composés carbonés simples par les entérobactéries et les bactéries chromogènes dans un milieu nutritif synthétique. *Arch. Inst. Past. Tunis*, **38**, 65-72, 1961.
- 168 NOVELLI A. — The Influence of Ultravioletlight an chlorophyll on the production of pigment by *Bacterium prodigiosum*. *J. of Bact.*, **65**, 479, 1953.
- 169 NOVELLI A. — Fattori influenzanti la produzione del pigmento da parte del *Bacterium prodigiosum* : ruolo del ferro e di taluni rassrupamenti pirrolici. *Boll. Ist. Sieroter. Mila*, **32**, 323, 1953.
- 170 OLITZKI L. — Mucin as Resistance. Lowering Substance. *Bact. Rev.*, **12**, 149-172, June 1948.
- 171 ORR C., Jr, et GORDON M. T. — The density and Size of airborne *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **71**, 315-317, 1956.
- 172 OSTROM C. A., WOLOCHOW H. et JAMES H. A. — Studies on the experimental epidemiology of respiratory disease. Recovery of airborne bacteria from the oral cavity of humans : the effect of dosage on recovery. *J. Infect. Dis.*, **102**, 251-257, 1958.
- 173 PAGET M. et LEMAN Pierre. — Recherches sur *B. prodigiosus* et sur les conditions optima du développement de son pouvoir chromo-synthétique. *Bull. de l'Assoc. des diplômés de microbiologie de la Faculté de Pharmacie de Nancy*, **55** et **57**, 1954.
- 174 PAINE Tom. F. — Illness in man following inhalation of *Serratia marcescens*. *J. Inf. Dis.*, **79**, 226, 1946.
- 175 PANGALOS G. — Sur un bacille chromogène isolé par hémoculture. *C.R. Soc. Biol.*, **100**, 1097, 1929.
- 176 PAPAPANAGIOTOU J. et ALIGIZAKIS C. — Isolation of Chromobacterium prodigiosus from Empyema. *J. Clin. Path.*, **12**, 170, 1959.

- 177 PARASCHIVESCO Zoé. — Sur l'antigène somatique complet renfermé dans le *Micrococcus prodigiosus*. *C.R. Soc. Biol. de Paris*, **121**, 175, 1936.
- 178 PASTORI G. et SAVIO L. — Indagini sperimentali sulla specie batterica *Serratia marcescens*. Indagini sul potere patogeno negli animali da laboratorio. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperimentale*, **27**, 1507, 1951.
- 179 PATTERSON R. H., BANISTER G. B. et KNIGHT V. — Infection chromobactérienne chez l'homme. *Arch. Int. Med.*, **90**, 1, 79-86, 1952.
- 180 PAYNE, KIEBER, BONVENTRE et HOLTMAN. — Metabolism of glucosamine by *S.M. J. Bact.*, **70**, 622, 1955.
- 181 PAYNE. — Studies of bacterial utilization of uronic acids, *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **72**, 834-838, 1956.
- 182 PAYNE W. J. — Apparent conversion of galacturonic to glucuronic acid by *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **75**, 240-241, 1958.
- 183 PELOUX et BRISOU. — Chromobactérioses humaines observées à Nouméa. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **53**, 63-67, 1960.
- 184 PIJPER A., NESER M. L. et ABRAHAM G. — The wavelengths of helical bacterial flagella. *J. Gen. Microbiol.*, **14**, 371-380, 1956.
- 185 POWELL M. E. A. et SHARVILL D. — *Chromobacterium prodigiosum* (correspondence). *Brit. M.J.*, **2**, 243, 1954.
- 186 PURKAYASTHA et WILLIAMS. — Association of pigment with the cell envelope of *Serratia marcescens*. *Nature (Lond.)*, **187**, 349-350, 1960.
- 187 RABINOWITZ et SCHIFFRIN R. — A strain of *Serratia marcescens* isolated from a case of meningitis in a child. *Harefuah*, **42**, 90, 1952.
- 188 RABINOWITZ K. et SCHIFFRIN R. — A ward contamination by *Serratia marcescens*. *Acta Med. Orient. Jérusalem*, **11**, 181, 1952.
- 189 RAPOPORT et HOLDEN. — The synthesis of prodigiosin. *J. Amer. Chem. Society*, **82**, 5510-5511, 1960.
- 190 RAUTLIN DE LA ROY. — Révision taxonomique et intérêt pathologique des bactéries Gram négatif à pigment jaune. *Thèse Toulouse*, Imp. G. Blanc, 1960.
- 191 REED L. J. et MUENCH H. — Simple Method of Estimating 50 per cent Endpoints. *Am. Journ. Hyg.*, **27**, 493-497, May 1938.
- 192 REITMAN M., SUTTON L. S., ALG R. L., MILLER W. S. et GROSS N. H. — Agglutinins in sera of laboratory workers exposed to *Serratia marcescens*. *Proceeding of the Society for experimental biology and Medicine, New-York*, **89**, 236-240, 1955.
- 193 Report of the « Enterobacteriaceae ». Subcommittee of the nomenclature Committee of the International Association of Microbiological Societies. *Int. Bull. Bact. Nomencl. Tax.*, **8**, 25-70, 1958.
- 194 RIEWERTS, ERIKSEN K. et JARNUM S. — Generalized infection with *Serratia marcescens*. *Ugeskr. Lac*, **122**, 442, 1960.
- 195 RISKÓ T., NIKODEMUSZ I. et TOMKA I. — Pathogenic effect of the *Bacillus prodigiosus*. *Orvosi. Hetilap.*, **13**, 673, 1959.
- 196 RIZKI M. T. M. — Unidirectional diffusion of metabolites of *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **76**, 607-611, 1958.
- 197 ROBINSON W. et WOOLLEY P. B. — Pseudo-hemoptysis due to *Chromobacterium prodigiosum*. *Lancet*, **271**, 819, 1957.
- 198 ROBSON J. E. — A bacterial method for tracing sewage pollution. *J. Appl. Bact.*, **19**, 243-246, 1956.
- 199 ROSAHN P. D. et HU C. K. — Pathogenicity of *Serratia marcescens* (*Bacillus prodigiosus*). *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, **30**, 1326-1327, June 1933.
- 200 ROSEBURY T. — *Bacteria indigenous to man, in bacterial and mycotic infections of Man*. Edited by R. J. Dubos, ed. 2, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, chap. 33, 1952.
- 201 RUSSEL A., PATTERSON R. H. Jr, BANISTER G. B. et KNIGHT V. — Chromobacterial infection in Man. *A.M.A., Arch. Int. Med.*, **90**, 79-86, July 1952.
- 202 RYBACOV N. I. — The effect of a live culture of *B. prodigiosus* on transplanted tumors in experimental animals. *Byoull. eksp. Biol. Med.* (russe, résumé en anglais), **43**, 87-90, 1957.

- 203 SANTER U. V. et VOGEL H. J. — Prodigiosin synthesis in *Serratia marcescens* (isolation of a pynole containing precursor). *Bioch. Bioph. Acta*, **19**, 578, 1956.
- 204 SCHUTZ et LAUN H. — Ueber einem seltenen Bakterien gefunden in menschlichen Abszesseiter. *Zentral. Bibl. f. Bakt.*, **124**, 132, 1933.
- 205 SEAMAN A., WOODBIN et KOLASIEWICZ A. — Bacterial antagonism by *Serratia marcescens*. *Nature*, **174**, 406, 1954.
- 206 SÉLIGMAN E. et WASSERMANN. — Induced resistance to streptomycin. *J. immunol.*, **57**, 351, 1947.
- 207 SMITH D. T. — Disturbance of normal bacterial Ecology by administration of antibiotics with development of new clinical syndromes. *Ann. Int. Med.*, **37**, 1135-1143, Dec. 1952.
- 208 SNEATH P. N. A. — Cultural and biochemical characteristics of the genus chromobacterium. *Journ. Gen. Microbiol.*, **15**, 70, 1956.
- 209 SPLITTSTOESSER D. F. et FOSTER E. M. — The influence of drying conditions on survival of *Serratia marcescens*. *Appl. Microbiol.*, **5**, 333-339, 1957.
- 210 SRIVASTAVA. — Preparation and properties of polysaccharide lipid complexes from *Serratia marcescens*. *Canadian Journ. of Biochemistry and Physiology*, **40**, 905-918, 1962.
- 211 STAVRI D. et MARX A. — Recherches sur le mécanisme de synthèse de la production de la prodigiosine par le *Serratia marcescens*. *Arch. roum. pathol. exper.*, **20**, 287-294, 1961.
- 212 STEVENSON J. P. — A note on the germ Aeromonas. *J. gen. Microbiol.*, **21**, 366, 1959.
- 213 TARR H. L. A. — Microbiological Deterioration of Fish post mortem, its detection and control. *Bact. Rev.*, **18**, 1-15, 1954.
- 214 TAYLOR-WILLIAMS. — Particulate bound pigment of *Serratia marcescens*. *Experientia (Basel)*, **15**, 143-144, 1959.
- 215 TOBIE W. C. — A proposed biochemical basis for the genus Pseudomonas. *J. of Bact.*, **49**, 459, 1945.
- 216 TOPLEY, WILSON. — *Principles of Bacteriology*. Arnold Ed., London, **1**, 634,
- 217 URMENYI A. M. et WHITE-FRANCKLIN. — Mort néo-natale par infect à germes Coliformes pigmentés. *Lancet*, **1**, 313-5, 1961.
- 218 VERNON R. G. et HEPLER O. E. — A fatal infection caused by *Serratia marcescens*. *Quart. Bull. Northwestern. Univ. Med. School*, **28**, 366, 1954.
- 219 WAGMAN J. — Evidence of cytoplasmic membrane injury in the drying of bacteria. *J. Bact.*, **80**, 558-564, 1960.
- 220 WAISMAN et STONE. — The presence of *Serratia marcescens* as the predominating organism in the intestinal tract of the new born. The occurrence of the « red diaper syndrom » (syndrome des couches rouges). *Pediatrics*, **21**, 8-12, 1958.
- 221 WASSERMAN A. E., HOPKINS W. J., JEIBLES T. S. — Oxydation of glucose and glutonic acid by *Serratia marcescens*. *Bact. Proc.*, **129**, 1955.
- 222 WASSERMAN A. E. et HOPKINS W. J. — Studies in the recovery of viable cells of freeze-dried *Serratia marcescens*. *Appl. Microbiol.*, **5**, 295-300, 1957.
- 223 WASSERMAN et HOPKINS. — Effect of freeze-drying on some enzyme systems of *Serratia marcescens*. *Applied Microbiology*, **6**, 49-52, 1958.
- 224 WASSERMAN et HOPKINS. — Dissimilation of C₁₄ Labeled glucose by *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **75**, 492-493 1958.
- 225 WASSERMAN J. et PACKALÉN T. — The « in vitro » effect of specific and non specific bacterial products on the migration of leukocytes from tuberculin-sensitized guinea pigs. *Amer. Rev. respir. Dis.*, **80**, 19-25, 1959.
- 226 WEBB. — Factor affecting the viability of air borne bacteria. The inactivation and reactivation of air borne *Serratia marcescens* by ultraviolet and visible light. *Canad. J. microbiol.*, **7**, 607-619, 1961.
- 227 WEIL A. J. — Inhibition of pigment formation by *Serratia marcescens* by chloramphenicol, aureomycin and terramycin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **79**, 539, 1952.

- 228 WEINBERG E. D. — The influence of antibiotics and amino-acids on the production of pigment by *Serratia*. *J. of Bact.*, **62**, 785, 1951.
- 229 WHARTON D. R. A., CREECH H. S. — Further studies of the immunological properties of polysaccharides from *Serratia marcescens*. *J. Immunol.*, **62**, 135, 1949.
- 230 WHEAT R. P., ZUCKERMAN A. et RANTZ L. A. — Infection due to chromobacteria : Report of 11 cases. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, **83**, 461-466, Oct. 1951.
- 231 WILLIAMS R. P., GREEN J. A. et RAPPOPORT D. A. — Studies on pigmentation of *Serratia marcescens*. *J. Bact.*, **71**, 115, 1956.
- 232 WILLIAMS R. P. et GREEN J. A. — Studies on pigmentation of *Serratia marcescens*. The characteristics of an orange variant. *J. Bact.*, **72**, 537-542, 1956.
- 233 WILLIAMS R. P., GREEN J. A. et RAPPOPORT D. A. — Studies on pigmentation of *Serratia marcescens*. Characterization of the blue and the combined red pigments of prodigiosin. *J. Bact.*, **72**, 483-487, 1956.
- 234 WILLIAMS R. P., GREEN J. A. et RAPPOPORT D. A. — Evidence for the incorporation of iron and calcium into the pigments of *Serratia marcescens*. *Science*, **123**, 1176-1177, 1956.
- 235 WILLIAMS, TAYLOR, HAWKINJ et ROTH. — A water soluble diffusible pigment produced by a strain of *Serratia marcescens*. *Nature (Lond.)*, **182**, 1028-1029, 1959.
- 236 WILSON G. S. et MILES A. A. — Toophy de Wilson's, *Principles of Bacteriology, and Immunity*, 4^e ed. Arnold, London, 1955.
- 237 WOODWARD H. M. M. et CLARK K. B. — Case of Infection in Man by *bacterium prodigiosum*. *Lancet*, **1**, 314, 1913.
- 238 WOOLSTEIN M. et MELTZER S. — Lesions Produced by the intrabronchial insufflation of *bacillus prod.* *Science*, **38**, 452, 1913.
- 239 ZOBELL C. E., UPHAM H. C. — A list of marine Bacteria including descriptions of sixty new species. *Bull. Scripps. Inst. Oceanography, La Jolla*, **5**, 255, 1944.

